FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1971 N°

58

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JEAN-RENÉ ZORN
Né le 3 Août 1937 à COLMAR
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CAUSES ET CONSÉQUENCES DES DÉFIBRINATIONS AU COURS DE L'HÉMATOME RÉTROPLACENTAIRE A PROPOS DE 3 CAS

Président : Monsieur F. LEPAGE, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1971 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

JEAN-RENÉ ZORN
Né le 3 Août 1937 à COLMAR
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CAUSES ET CONSÉQUENCES DES DÉFIBRINATIONS AU COURS DE L'HÉMATOME RÉTROPLACENTAIRE A PROPOS DE 3 CAS

Président : Monsieur F. LEPAGE, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme

A mes enfants

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550410_0022

A Monsieur Le Professeur François LEPAGE
Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous fait le grand honneur de
présider cette thèse.
Il nous a acueilli et enseigné avec
bienveillance et patience au début
de notre internat.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer
ici toute notre reconnaissance et notre
respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé Claude SUREAU
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Il nous a communiqué son enthousiasme.
Ce travail lui doit tout. Qu'il nous soit
permis de le lui dédier en témoignage de
notre respectueuse admiration.

A Monsieur Le Docteur Meyer SAMAMA

A Mademoiselle Jacqueline CONARD

Dans l'élaboration de ce travail, leur concours, indispensable, fût de tous les instants; y compris ceux, aux heures indues, de l'urgence obstétricale.

Avec nos remerciements, et notre reconnaissance.

A notre Maître

Monsieur le Professeur Agrégé René MUSSET
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Il nous a accueilli avec bienveillance et enseigné , pendant un trop court semestre, la chirurgie gynécologique.

Sa maîtrise dans la technique, sa précision dans l'acte opératoire, l'étendue de ses connaissances, resteront pour nous un exemple.

A notre Maître

Monsieur le Professeur Agrégé Michel Pascal BITKER

Il nous a fait découvrir et aimer cette autre discipline médico-chirurgicale qu'est l'urologie.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Georges CERBONNET

Il nous a accueilli avec bienveillance dans son Service et enseigné la chirurgie avec élégance et esprit.

Qu'il soit assuré de notre sincère et respectueux attachement.

A Monsieur Le Docteur Pierre MOYSE

A Monsieur le Docteur Jacques Pierre PILLERON

A Monsieur Le Docteur Jean-Claude DURAND

Chirurgiens de la Fondation Curie,

Plus encore que leur dextérité sans pareille, leur dévouement, leur gentilesse, leur humanité vis à vis des malades resteront pour nous des modèles.

Puissent-ils trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre admiration.

A Madame Le Professeur Agrégé Catherine TCHOBROUTSKI

Sa vaste érudition fut l'occasion d'un constant enseignement.

Avec toute notre respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux Privés

Monsieur le Docteur André LEROY
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chirurgien de l'Hôpital Notre-dame de Bon Secours

Il a guidé nos premiers pas en chirurgie
avec une infinie patience.

Avec toute notre admiration pour son Art,
et notre profond respect.

A Monsieur Le Docteur Armand BRILLARD
Chirurgien de l'Hôpital Sainte Camille

prématurément enlevé à l'affection de ses élèves. Nous n'oublierons pas la clarté et la finesse de son esprit, sa simplicité, sa gentillesse vis à vis de tous.

In memoriam.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur LEIBOVICI

Monsieur Le Professeur Agrégé Claude BETOURNE

Monsieur le Docteur DOMART

Madame Le Docteur FAYOT PETIT MAIRE

Monsieur le Professeur DECOURT

Le problème des troubles de la coagulation n'est pas nouveau pour les obstétriciens qui ont le triste privilège d'observer, dans leur spécialité, plus de la moitié des défibrinations rencontrees en clinique humaine.

C'est d'ailleurs en obstétrique, et au cours d'hematomes rétroplacentaires, que ces syndromes de défibrination furent isolés et décrits pour la première fois.

Mieux connus, ils furent retrouvés ensuite dans d'autres circonstances obstétricales, puis en médecine et en chirurgie.

Parallèlement, leur étude biologique et expérimentale, base des recherches pathogéniques, échappait complètement au clinicien pour échoir à l'une des disciplines de laboratoire parmi les plus ardues : la branche de l'hématologie consacrée à l'hémostase et à la coagulation.

De ce divorce contre nature, entre la clinique et la biologie, sont nées nombre de confusions, de méprises, voire d'erreurs : combien d'hypothèses pathogéniques contredites par la plus élémentaire clinique ! Combien de schémas thérapeutiques "étiologiques" basés sur des données inexistantes, imprécises ou incomprises.

Dans le travail qui va suivre, on ne trouvera rien, ou presque, qui n'ait été dit ailleurs, en obstétrique ou en hématologie.

En jetant un pont entre ces deux disciplines éloignées, surtout par le langage, sa seule et modeste originalité est de tenter de donner aux faits, cliniques et biologiques, une place, une importance relative et une signification aussi exactes que possible ; bref, d'aboutir à une conception pathogénique des troubles de la coagulation au cours de l'hématome rétroplacentaire acceptable à la fois par l'accoucheur et l'hémobiologiste.

PAGES

4 CHAPITRE I : HISTORIQUE

8 CHAPITRE II : 3 observations de défibrination au cours d'hématomes rétroplacentaires.

28 CHAPITRE III : Etude théorique des syndromes de défibrination.

59 CHAPITRE IV : La coagulation pendant la grossesse et l'accouchement. L'hémostase utérine après la délivrance.

74 CHAPITRE V : Les troubles de la coagulation au cours de l'hématome rétroplacentaire - Données cliniques et biologiques - Revue de la littérature.

83 CHAPITRE VI : Données expérimentales.

91 CHAPITRE VII : DISCUSSIONS : mécanisme et conséquences des troubles de la coagulation au cours de l'hématome rétroplacentaire.

118 CHAPITRE VIII: Applications pratiques : . Moyens thérapeutiques
. Indications : conduite à tenir au cours d'hématome rétroplacentaire.

137 CHAPITRE IX : Conclusions.

A P P E N D I C E

- NOMENCLATURE DES FACTEURS DE LA COAGULATION.
- SCHNEMAS DE LA COAGULATION NORMALE.
- CINETIQUE ET EXPLORATION DE LA COAGULATION.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

1 - L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE EST DE CONNAISSANCE RELATIVEMENT RECENTE.

La première description en est dûe, semble-t-il, à l'anglais RIGLEY (1811), qui sous le nom "d'hémorragie accidentelle", le distingue du placenta praevia, hémorragie "obligée", avec lequel on le confondait jusqu'alors.

" Accidental haemorrhage" reste d'ailleurs sa dénomination traditionnelle, dans la littérature anglosaxonne (surtout en Angleterre), synonyme de "abruptio placentae".

C'est BAUDELOCQUE qui, en 1832, découvrit la cupule, témoin de l'hémorragie "cachée", dont PINARD et VARNIER, en 1892, précisèrent le siège inter utéro-placentaire.

Avec R. COUVELAIRE (1911 - 1912) commencèrent véritablement l'étude anatomopathologique et l'étude pathogénique. Elles aboutirent à la création de la "maladie de COUVELAIRE" : apoplexie utéro-placentaire, dont les lésions peuvent déborder largement la sphère génitale.

Dans la thèse de Louis PORTES (1922), on trouve résumées les conceptions de COUVELAIRE :

1° - "Dans certains cas exceptionnels, le décollement prématuré du placenta résulte d'un traumatisme externe. Il ne semble pas, dans ce cas , y avoir apoplexie ;

2°) Dans l'immense majorité des cas, au contraire, le décollement prématuré du placenta et l'apoplexie utéroplacentaire relèvent d'une même cause de nature vraisemblablement toxique".

Depuis COUVELAIRE, on n'a guère fait de progrès dans l'étude étiologique et pathogénique de l'HRP.

Les espoirs que l'on avait mis dans la théorie coagulationiste (ZILLIACUS, TURUNEN etc...), qui faisait de la toxémie une coagulation intravasculaire, ont été déçus ; et le traitement préventif et curatif par l'héparine abandonné.

Au moins , de ces essais thérapeutiques, peut-on tirer encore d'intéressants arguments théoriques, comme on le verra plus loin.

De même, la responsabilité d'une carence en folates, idée originale de HIBBARD et JEFFCOATE, reprise par STREIFF, LITTLE et STONE, a été infirmée par tous les travaux modernes (ALPERIN, HAGGARD et Mc GANITY 1969 - PRITCHARD et Coll. 1970).

Finalement, dans une revuerécente, PRITCHARD, MASON, CORLEY et PRITCHARD (1970) remarquaient que l'on n'avait trouvé, jusqu'à présent, aucune étiologie nette, mais seulement des facteurs prédisposants : traumatisme, brièveté du cordon, anomalie utérine, occlusion de la veine cave inférieure ... L'hypertension n'existait que dans 45 % de leur 201 cas.

C'est probablement dans cette dernière direction que se trouve l'une des solutions du problème. La microscopie électronique, en apportant une définition anatomique précise de la toxémie gravidique, bouleverse et rend pratiquement caducs toutes les classifications et critères antérieurs. Cette étude est à reprendre entièrement (A. PONTONNIER - G. PONTONNIER - J.M. SUC 1970).

II - LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE SONT DE CONNAISSANCE UN PEU PLUS TARDIVE

La première et célèbre publication est celle de DE LEE en 1901. Il avait noté qu'au cours de l'HRP, il y avait "souvent" des hémorragies profuse, incontrôlables, avec incoagubilité sanguine. Il qualifia ces états d'"hémophilie transitoire".

WILLIAMS, en 1915

rapporta un cas d'HRP avec hémorragie fatale par incoagubilité. Il pensait que le sang était atteint de troubles identiques à ceux que l'on rencontre chez les sujets mordus par certains serpents.

JERVELL, en 1921

remarque le premier que le sang s'écoulant de l'utérus est pauvre en fibrinogène.

WILLSON, en 1922

dans une revue de la littérature, sur 69 cas d'HRP publiés, en retrouva 14 mortels par hémorragies et troubles de la coagulation. Il pensait que le placenta était la source d'une "haemorragin" qui passait dans la circulation maternelle, pour entrainer l'incoagubilité.

KELLOG, en 1928

est frappé par les hémorragies viscérales multiples. Notion en fait acquise dès le début du siècle (BAR et KERVILY 1901) et bien précisée par COUVELAIRE (1911 - 1912) et PORTES (1922).

C'est finalement DIECKMANN, en 1936

qui met le premier en évidence l'hypofibrinogénémie, et ouvre ainsi le chapitre des défibrinations.

Il remarque d'ailleurs le même phénomène au cours des cas mortels de toxémie, et en conclut qu'il y a probablement un processus commun aux deux

états qui aboutit à la disparition du fibrinogène.

Il note enfin la fréquence de la nécrose corticale bilatérale des reins.

Dès lors, de nombreux travaux sont consacrés à la défibrination. Ils aboutissent à trois hypothèses pathogéniques :

- La coagulation intravasculaire disséminée.

L'idée en revient à FULTON et PAGE (1948) ; elle fut reprise par SCHNEIDER qui y consacra de nombreux travaux, et qui y travaille encore (sa dernière publication date de 1969). Son nom reste attaché à cette théorie, selon laquelle le fibrinogène disparait parce qu'il est consommé par une coagulation intravasculaire induite par le passage de thromboplastine placentaire dans le sang circulant ; la porte d'entrée de la thromboplastine étant les lésions pariétales utérines provoquées par le décollement placentaire.

- La fibrinolyse

La découverte de signes de lyse par MOLONEY et Coll., ALBRECHTSEN et Coll., PHILIPPS et Coll. furent à la base de cette théorie qui explique la disparition du fibrinogène par digestion enzymatique par la plasmine libérée sous l'action d'activateur d'origine placentaire.

- La coagulation locale

La perte de fibrinogène au niveau du caillot rétroplacentaire était , à l'origine, l'explication proposée par DIECKMAN. Elle fut reprise récemment, par ASHWORTH et STOUFFER en 1958, puis surtout par NILSEN dont cette théorie porte à juste titre le nom en raison du remarquable travail qu'il lui consacra en 1963.

CHAPITRE 11

-:-:-:-:-:-:-:-

TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES DE DEFIBRINATION AU COURS D'HEMATOMES RETROPLACENTAIRES

Nous avons pu réunir trois observations de malades atteintes d'hématome rétroplacentaire avec défibrination, dans le Service de notre Maître, Monsieur le Professeur MUSSET, à la Maternité de l'Hôtel Dieu de Paris. Nous avons suivi, accouché et traité personnellement la seconde d'entre elles, Mademoiselle K...

Grâce à l'obligeance du Docteur Meyer SAMAMA et de Mademoiselle J. CONARD, ces trois cas ont été explorés complètement sur le plan biologique.

OBSERVATION N° 1

Madame NE.... (H.D. Maternité - 1970 - N° 865)

Il s'agit d'une primipare primigeste de 18 ans, adressée en urgence le 15 octobre 1970 pour un syndrome douloureux abdomino pelvien apparu brutalement le matin même , vers 8 heures.

Elle est à 7 mois 1/2 d'une grossesse qui n'a pas été entièrement normale :

- Lors de la précédente visite prenatale , 3 jours auparavant, le 12. 10. 1970, on avait noté une nette hypotrophie foetale (HU = 25-26 cm), tandis que le poids n'avait pas changé durant le

mois qui venait de s'écouler. Le reste de l'examen était normal, les bruits du coeur bien perçus, les mouvements actifs nets, la tension artérielle à 9 - 6, les urines normales.

Un dosage d'oestriol le 14 octobre 1970 montrait une élimination urinaire de 11400 gammas/24 heures. On prescrivit le repos au lit, de l'Ethinyl Oestradiol (500 gammas , 2 fois par jour) et du DUPHASTON (4 comprimés /jour).

L'examen à l'entrée

Le 15 octobre 1970, à 8 heures 1/2, montre :

- Un état général non altéré
- La tension artérielle est à 11/7.
- Ni oedème, ni albuminurie.
- Le poids n'a pas varié depuis la précédente visite.
- La douleur est hypogastrique, assez intense, permanente, avec des paroxysmes.
- L'utérus est dur, tendu en permanence, douloureux au palper. On ne peut percevoir le foetus.
- On ne retrouve pas de bruits du coeur.
- Les mouvements actifs ont disparu depuis la veille.
- Au toucher vaginal : col long et fermé - présentation céphalique haute et mobile. Il n'y a pas de sang sur le doigtier. Il n'y a d'ailleurs jamais eu de métrorragies.

Le premier diagnostic porté étant celui de menace d'accouchement prématuré, on installe , pour quelques heures, une perfusion de DUVADILAN. Elle n'entraine aucune sédation et est remplacée par une perfusion de Dolosal ;

Le diagnostic d'hématome rétro-placentaire est, finalement, posé à 22 heures, malgré l'absence de métrorragie, devant :

- La contracture utérine persistante.
- L'abolition des bruits du coeur.
- L'augmentation nette de la hauteur utérine (par rapport au 12. 10. 1970) : elle est en effet de 30 cm contre 25 - 26 cm 3 jours avant.).

On continue la perfusion de Dolosal, en même temps que l'on place une sonde vésicale et que l'on fait un premier prélèvement sanguin pour bilan de l'hémostase.

Le travail débute à peu près au même moment : les contractions sont mal perceptibles, mais la douleur devient rythmée, et le col s'entrouvre : la rupture artificielle des membranes est bientôt possible : à 22 heures 30 : liquide clair.

- A 23 heures, la diurèse (pour l'heure précédente) n'est que de 20 cc : un flacon de Mannitol (250 cc) est mis en perfusion pour passer en une heure.

- Les contractions deviennent irrégulières, tandis que le col, incomplètement effacé, stagne à unedilatation de deux doigts.

- Une perfusion de Syntocinon (5 unités dans 450 cc de sang isogroupe) est alors mise en route à 3 heures du matin, le 16 octobre 1970 ; dès lors le travail avance rapidement et régulièrement.

L'accouchement a lieu à 4 heures 40 du mat n : accouchement naturel au terme de 7 mois 1/2 - OIGA -OP.

Expulsion d'un enfant mort né de 2250 g mesurant 49 cm. La mort semble remonter à 24 heures environ.

Un quart d'heure après : délivrance naturelle et complète accompagnée de caillots noirâtres sous lesquels on trouve deux grosses cupules d'environ 5 x 5 cm. Le reste de la surface placentaire est parsemée de nombreux petits hématomes. Les membranes sont complètes , leur petit côté supérieur à 10 cm.

Le placenta pèse 420 g. Les caillots qui l'accompagnent 250 g.

Pas d'hémorragie anormale, par voie basse - pas de signe périphérique de diathèse hémorragique - pas de choc (T.A. = 11/7).

Revision utérine sous anesthésie générale : cavité normale - pas de caillots - bon globe utérin.

On continue la perfusion de sang et de Syntocinon en cours.

La diurèse est toujours restée au-dessus de 50 cc après que le mannitol eut induit une décharge polyurique (240 cc par heure pendant 3 heures).

Sur le plan biologique

Le temps de coagulation, vérifié toutes les deux heures entre 22 heures le 15 octobre et 8 heures le 16 octobre, est toujours resté normal, entre 6 mn et 7 mn 30 secondes. Il n'y a pas eu de redissolution anormale du caillot.

T A B L E A U 1

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

	15. 10. 1970 au cours de l'HRP	16. 10. 1970 Après l'accouchement
TEMPS de COAGULATION	8 mn - Bonne rétraction du caillot	
TEMPS de CEPHALINE (Malade / témoin)		38 / 38
TEMPS de QUICK (complexe prothrombique)	55 %	65 %
V	70 %	85 %
VII + X	90 %	95 %
II	100 %	100 %
FIBRINOGENE (g/l)	4, 90	4, 60
TEMPS de THROMBINE (en s) (malade / témoin)	22/18	19/ 17
A T III	20 - 2	27 - 3
PRODUITS DE DEGRADATION de la FIBRINE	64 γ	50 γ
PLAQUETTES	190. 000	247.000
Thrombo-élastogramme		
r	16	18
k	8	8
a	61	64
TEST à l'ALCOOL (SFMC - Voir Chap. III)	+	-

BILANS DE L'HEMOSTASE chez Madame NE...

Deux bilans complets de l'hémostase ont été fait, l'un à 22 heures 30 le 15 octobre 1970, donc après plusieurs heures d'évolution. L'autre le 16 octobre 1970 dans la matinée, soit quelques heures après l'accouchement : tableau 1

Au total

Dans l'histoire de cet hématome rétroplacentaire ayant entraîné la mort de l'enfant, plusieurs faits nous semblent intéressants :

- Sa survenue en dehors de toute toxémie (du moins apparemment et selon les critères classiques).
- L'absence de complication clinique : ni choc, ni coeur pulmonaire aigu, ni anurie, ni syndrome hémorragique.
- L'absence de troubles graves de l'hémostase : ni fibrinopénie, ni thrombopénie ; pas de perturbation des facteurs labiles de la coagulation. Thromboélastogramme normal, pas de fibrinolyse.
- Contrastant avec les éléments négatifs précédents : l'oligurie, transitoire mais nette, en l'absence de choc ; la positivité du test à l'alcool, l'apparition de produits de dégradation de la fibrine sont en faveur d'un phénomène de coagulation intravasculaire à minima.

Observation N° 2

Mademoiselle KOU... (H.D. - Maternité - 1969 - N° 338)

Il s'agit d'une primipare primigeste de 16 ans 1/2, admise en urgence le 3 mai 1970 pour des métrorragies abondantes survenues le même jour brutalement, à 15 heures 30, et accompagnées d'une douleur hypogastrique violente et rythmée.

Elle est au 7ème mois d'une grossesse qui n'a pas été du tout suivie. Il semble que la prise de pods ait été très importante, mais elle n'est pas chiffrable.

. L'examen à l'entrée

Le 3 mai 1970 à 8 heures 1/2 montre :

- un état général non altéré
- la tension artérielle est à 12/9.
- Il y a des oedèmes au niveau des membres inférieurs.
- Les urines sont riches en albumine (+++)
- L'utérus est dur "de bois", ne se relâchant pas
- Les bruits du coeur ne sont pas perçus
- Les mouvements actifs ont disparus depuis le matin.

Au toucher vaginal

A travers le col effacé et dilaté à 2 cm, on sent la poche des eaux intacte, plate, la tête est plongeante, le segment inférieur épais, le périnée infiltré et résistant. Métrorragies de sang rouge avec caillots, moyennement abondantes.

Le diagnostic d'hématome rétroplacentaire est donc facile :

- Les membranes sont rompues artificiellement : liquide clair.
- 1 cg de Morphine est injecté par voie sous-cutanée et une perfusion de Glucosé isotonique mise en place.
- Un premier prélèvement est fait pour étude de la crase sanguine
- une sonde vésicale est mise en place.

. L'évolution

De 16 heures 30 à 19 heures, la situation n'évolue pas sur le plan obstétrical. Par contre, la diurèse se tarit : 3 cc de 17 heures à 18 heures. Une perfusion de Mannitol (500 cc à 10%) est mise en route, lentement, à 18 heures : la diurèse reste nulle.

A 19 heures est branchée une perfusion de Dolosal (1 ampoule dans 500 cc de glucosé hypertonique). L'utérus semble se relâcher un peu ; le col se centre, les douleurs deviennent nettement rythmées.

Parallèlement, la diurèse reprend (20 cc en deux heures).

. A 23 heures, alors que le travail est prêt d'aboutir, apparait une diathèse hémorragique : caractérisée par une reprise du saignement au niveau des points de piqure, des ecchymoses (aux endroits où ont été placé des garrots). Il n'y a pas d'épistaxis, ni de gingivorragie, ni reprise de l'hemorragie uterine.

. A 23 heures 15, en pleine diathèse hémorragique, accouchement spontané d'un enfant de sexe féminin, pesant 1640 g, mort non macéré.

Il n'y a pas d'hémorragie importante.

A 23 heures 30, délivrance artificielle sous anesthesie générale : placenta postérieur, latéral et droit, non praevia, pesant 390 g. On retrouve sur sa face maternelle une cupule de 6 cm de diamètre.

On recueille en outre 260 g de caillots noirâtres.
Bonne rétraction utérine - pas d'hémorragie.

Les résultats du premier prélèvement de sang , qui confirme la défibrination (tableau 1), est rendu à ce moment-là :

Le traitement spécifique est mis en route :

- sang frais : 3 flacons de 400 g.
- Fibrinogène 6 g.
- INIPROL: 3 millions en injection intra-veineuse, car on ignorait encore l'absence de lyse.

Le tout par un cathéter mis en place par dénudation de la crosse de la saphène droite.

La diurèse augmente progressivement jusqu'à atteindre 150 cc par heure le 4. 5. 1970 à 3 heures du matin.

Durant toute l'évolution, la tension a toujours été normale (entre 11/9 et 13/8).

Les suites de couches sont normales.

Sur le plan biologique

Plusieurs bilans de l'hémostase ont été fait, avant, pendant et après l'accouchement. Comme on peut le voir a posteriori sur le tableau N° 2, l'hémostase fut très sérieusement perturbée.

Il se développa un syndrome de défibrination aigue dès le tout début de l'évolution , puisque le fibrinogène est nettement inférieur à 1g/litre.

Cette défibrination, quasi totale au moment de l'accouchement, s'accompagna d'une baisse de la proaccélérine (V), mais sans atteinte du VIII ou du plasminogène. Les plaquettes furent très abaissées.

	SAMEDI 3 Mai 1969		
	16 heures 30	20 Heures	23 heures 30 Acct.
T. S. (Duke) (Min.)			10'
T. C. (Min.)	8'		10'
CAILLOT			Microcaillot Pas de lyse
HOWELL (Min.)	3' 45/T = 2' 15		2' 30
Fibrinogène FPT Dil.(g/l)	0, 50	0, 10	0, 10
pesée (g/l)	0		
PLAQUETTES			
Complexe prothr.	37 %		30 %
V	40 %	10 %	25 %
VII + X	100 %	100 %	95 %
II	85 %	75 %	65 %
TEMPS de CEPHALINE			
TEMPS de THROMBINE			120/25 M+T 30/25
FAHA	80 %	85 %	80 %
PLASMINOGENE			80 %
[illegible] KAELLA			
Pdts de dégrad.			2000

Mademoiselle KOU.....

T A B L E A U

DIMANCHE 4 MAI 1969		LUNDI 5 MAI 1969	MARDI 6 MAI 1969
1 H	12 H	11 H	9 H 15
10'		10'	4'
10'		40'	6'
		bonne rétraction	bonne rétraction
	3' /T = 2' 30		
0, 65 1, 30	1, 80 2, 20	4, 80	
000	40 000	100 000	95 000
20 % 90 % 60 %	70 % 85 % 95 % 75 %	65 % 100 % 85 % 80 %	100 %
		81 /T = 17 + bleu 32/24	
85 %	85 %	100 %	
90 %	90 %	100 %	100 %
		6 H 24 H	
512	1024	128	64

-:-:-:-

Elle se répara très vite, d'autant plus que la malade reçut une forte dose de fibrinogène (6 g) et de sang frais (1200 g). En revanche, la thrombopénie fut très lente à se réparer.(1)

Il n'y eut pas de lyse systémique évidente : les caillots de sang total et de plasma recalcifié n'ont pas été lysé.

Mais il y a eu sûrement une lyse locale, puisqu'apparurent des produits de dégradation de la fibrine en quantité considérable : plus de 2 g par litre de plasma de fibrinogène dégradé.

Au total

Au cours de cet hématome rétroplacentaire, survenu chez une malade non suivie et vraisemblablement toxémique, plusieurs faits nous semblent riches d'enseignements :

- l'absence constante, tout au long de l'évolution, de choc et de signe pulmonaire (pas de dyspnée - pas de cyanose - aucun signe de coeur pulmonaire aigu).

- L'apparition d'une anurie, insensible à la perfusion de Mannitol, mais qui fut guérie très vite par les transfusions sanguines abondantes.

- L'apparition d'une diathèse hémorragique nette (saignements au points de piqûre, ecchymoses, temps de saignement infini) ; confirmée par la biologie (défibrination quasi totale) ; [illegible].

- L'absence d'hémorragie de la délivrance alors que l'accouchement se déroulait en pleine incoagubilité sanguine.

---

(1) En suite de couches, cette malade fut par erreur [illegible] (20 H après l'accouchement), brièvement (pendant [illegible]) [illegible] (100 mg en tout).

Observation N° 3

Madame LE... (H. D. Maternité 1970 - N° 41)

. Il s'agit d'une primipare primigeste de 24 ans, admise en urgence le 15 janvier 1970 à 7 heures 45 du matin pour douleurs hypogastriques apparues brutalement le même jour, à 3 heures.

Elle est au sixième mois d'une grossesse qui n'a pas été normale : elle fut hospitalisée à l'Hôtel Dieu une première fois, le 25. 9. 1969, au terme de 2 mois 1/2, pour "raisons sociales" (cette jeune fille, débile mentale+ à la suite d'une encéphalite de l'enfance, avait été violée en juillet 1969.) On notait à ce moment-là un utérus trop gros pour l'âge de la grossesse, et développé asymétriquement. Le diagnostic évoqué avait été celui de grossesse développée sur un hémi-utérus droit.

A 5 mois de grossesse, le 22 décembre 1969, la tension était à 15 /10. Il n'y avait pas d'oedèmes, mais le poids avait augmenté de 2 Kg en une semaine. Traitement par Diurilix et régime sans sel - Mouvements actifs et bruits du coeur normaux.

. L'examen à l'entrée

Le 15. 1. 1970 à 7 heures 45

Soit près de 4 heures après le début des troubles, noté :

- Des douleurs hypogastriques rythmées, violentes.
- Un état général bien conservé : T.A. = 13/11.
- la hauteur utérine est de 28 cm - la tête est en bas. le dos à gauche.
- Les bruits du coeur perçus.

Au toucher vaginal

- Col court et fermé
- Présentation haute et mobile
- Segment inférieur bien amplié
- Pas de métrorragie
- Les urines n'ont pas été vérifiées.

• L'évolution

A 14 heures 30, un nouvel examen, révèle une notte aggravation :

Sur le plan obstétrical

- Utérus en contracture permanente.
- Disparition des bruits du coeur.
- Col identique.
- Pas de métrorragies.

Sur le plan général

- Un sondage vésical ne ramène que 10 cc d'urines très riches en albumine. La sonde est laissée à demeure.
- La tension artérielle est à 15/13
- Le pouls à 72.
- Surtout , sont apparus des signes pulmonaires : dyspnée intense, soif d'air.

Le diagnostic d'hématome rétroplacentaire est alors porté, malgré l'absence de métrorragies.

Le traitement associe :

- Une perfusion de Dolosal (1 ampoule dans 500 cc de sérum glucosé isotonique).
- Des transfusions sanguines massives (3 flacons de 400 cc en 1 heure).

- une perfusion de Mannitol

Un premier bilan de la coagulation est demandé à ce moment.

. A 17 heures 30

Les signes pulmonaires ont disparu, la malade semble en meilleur état. T.A. = 15/10. La diurèse est nulle, malgré le Mannitol en cours.

La pression veineuse centrale est de 20 cm d'eau (au niveau de la veine cave inférieure).

La hauteur utérine est maintenant à 30 cm. Le col est centré et est devenu perméable à un doigt, permettant ainsi de sentir les membranes intactes , très tendues.

On les rompt artificiellement : liquide sanglant.

A 18 heures, la malade est mise sous anesthésie générale et intubée . On place dans l'utérus un ballon de Boissard.

On continue parallèlement les transfusions (à 18 heures est posé un 5ème flacon de sang) et la perfusion de Mannitol. Celle-ci, sans effet, est remplacée à 19 heures 45 par une perfusion de glucosé hypertonique à 30% (+ 20 U. Insuline sous-cutanées).

A 20 Heures, l'état général et l'état local, chez cette femme anesthésiée, ne sont pas améliorés.

On décide alors d'évacuer l'utérus par voie haute ; mais la défibrination aigue, et les troubles hydroélectrolytiques (RA = 18 - pH = 7,20, urée 0,60 et surtout hyperkaliemie à 7,3 mEq, avec signes électrocardiographiques +++) font surseoir à l'intervention.

Tandis que les transfusions sont poursuivies, on administre par voie veineuse une perfusion de 500 cc de Bicarbonate (+ 20 U. d'insuline ordinaire) , par une sonde gastrique, 8 cuillerées à soupe de KAYEXALATE.

A 22 heures 30, les signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie se sont en partie amendés. On décide donc d'intervenir :

CESARIENNE

Hématome rétroplacentaire ; échec de l'évacuation utérine par voie basse.
Incision médiane sous ombilicale.
Hystérotomie segmentaire transversale.
Extraction d'un enfant mort-né.
Délivrance manuelle sous syntocinon : le placenta est décollé : on évacue avec lui un kilo de caillots noirâtres.
Suture utérine en deux plans réalisant une bonne hémostase.
Péritonisation idéale.
Le fond utérin, la face postérieure du corps utérin et les deux cornes portent des lesions d'infarcissement ; mais l'utérus se contracte bien sous syntocinon.
Hémostase parfaite.
Paroi aux crins".

EXAMEN HISTOLOGIQUE DU PLACENTA

Les villosités placentaires sont dans l'ensemble petites. Leurs vaisseaux sont largement dilatés. Les cellules du revêtement ont un noyau très dense et irrégulier. Les gros vaisseaux des cloisons ont une paroi épaissie et fibrosée. Il y a quelques plages fibrinoïdes. Le cordon est normal.

Importante vaso-dilatation diffuse du placenta. Fibrose périvasculaire.

examen anatomopathologique du foetus

Information clinique
Hématome retro-placentaire apparu à 6 mois d'une grossesse jusque-là normale chez une femme primipare, jeune.
Césarienne le 15 janvier 1970 : enfant mort-né.

Constatations anatomo-pathologiques

Elles sont dominées par la découverte d'une hémorragie méningée sous-arachnoïdienne très importante avec des foyers de congestion hémorragique macroscopiquement visibles dans le parenchyme hépatique, dans les poumons, les reins et surtout les surrénales. On ne voit aucune autre lésion. En particulier aucune malformation.

L'intervention n'a pas été plus hémorragique qu'une césarienne ordinaire.

La malade a reçu pendant l'intervention :

- 3 flacons de 400 g de sang frais
- 500 cc de glucosé hypertonique à 30%
- 1 Gluconate de calcium
- 5 unités de Syntocinon.

La diurèse reste nulle.

Après la césarienne, un shunt artério-veineux est mis en place sur l'avant-bras droit, en vue d'une épuration extra-rénale, et la malade est transférée, aussitôt réveillée, dans le service de réanimation rénale (Professeur DEROT).

C'est alors qu'apparait un syndrome hémorragique : saignement au niveau de la plaie opératoire ; métrorragies ; utérus gros et mou ; hématurie légère par la sonde gastrique.

Ces troubles sont en rapport avec une administration intempestive d'Héparine faite lors de la pose du shunt, qui avait été purgé avec du sérum héparine.

L'hémorragie est compensée par de nouvelles transfusions de sang.

TABLEAU N° 3 - Mademoiselle LEF.

	[illegible] au cours de l'HRP	[illegible]	[illegible] à la fin cesarienne (Héparine) après extr. [illegible]	[illegible]		
TEMPS DE SAIGNEMENT	10 mn			3mn 30 s.		
TEMPS DE COAGULATION	7 mn Bonne rétraction du caillot	7 mn				
PLAQUETTES	40 000			60 000	55 000	
FIBRINOGENE FPT dil. (g/l)	1, 20					
pesée	1, 70	1, 70	2, 20	2, 60	5, 70	4, 75
COMPLEXE PROTHROMBIQUE (QUICK)	50 %	58 %		47 %*		70 %
V	45 %			55 %		
VII + X	100 %			60 %		
II	80 %			65 %		
TEMPS DE CEPHALINE (malade / témoin)	38 / 38					
TEMPS DE THROMBINE (Malade / témoin)	28 / 23	22 / 19		60 / 21 + bleu=34		
VON KAULLA	2 H.	2 H.		5 H.		
PRODUITS DE DEGRADATION du FBG	256		256			
TEST A L'ALCOOL	+	+	-			
THROMBOELASTOGRAMME r	19	21	22	44		
k	16	16	13	51		
a	40	45	40	43		

FPT : Fibrinogène Précipitable par la thrombine.

* Après neutralisation de l'héparine circulante

. Présence d'héparine circulante que le bleu neutralise

L'anurie va durer 15 jours , et nécessitera 5 séances de rein artificiel. La diurèse reprend finalement le 29 janvier, augmente progressivement en même temps que la concentration uréique urinaire s'améliore.

La malade quittera finalement le service de néphrologie le 14 février 1970, soit un mois plus tard ; en bon état général, avec une urée à 1,20 g, en diminution régulière, et une tension artérielle à 12/7.

. Sur le plan biologique

Le tableau N° 3 réunit les différentes données du Laboratoire.

On voit ainsi qu'est survenue une défibrination importante (fibrinogène à 1,20 g par litre), tandis que les plaquettes diminuaient beaucoup, ainsi que la proaccélérine (V).

Il n'y a pas eu de lyse systémique, mais apparition , en quantité importante (256 gammas, vérifié deux fois) de produits de dégradation de la fibrine.

Le test à l'alcool, positif au début, s'est négative après la césarienne.

La thrombopénie a été lente à se réparer, alors que le fibrinogène était à un taux normal le lendemain.

L'injection malencontreuse d'Héparine a entrainé une forte hypocoagulabilité.

Un signe biologique particulièrement intéressant mérite d'être souligné en raison de la facilité de sa recherche : c'est

l'allongement du temps de saignement qui signe bien le désordre important de l'hémostase. Ce fait était également présent dans l'observation précédente (Mademoiselle K...). Rappelons qu'il n'y a pas d'allongement du TS au cours de l'accouchement normal.

Au total

L'évolution de cet hématome rétro-placentaire, survenu dans un contexte toxémique est très remarquable :

- Il est accompagné de signes pulmonaires ce qui est tout à fait exceptionnel, et ici indiscutable. La pression veineuse centrale était en même temps élevée (en décubitus latéral, diminuant la compression de la veine cave inférieure).
- L'anurie est apparue dès le début, et en l'absence de choc. Elle a duré 15 jours, ce qui témoigne d'une atteinte rénale grave . Son évolution n'a pas été influencée par le Mannitol, au début, ni par l'Héparine administrée par erreur et tardivement. Elle a été spontanément réversible.
- La défibrination a été dûe à un processus de coagulation (consommation des facteurs de la coagulation). Le test à l'alcool positif permet de penser qu'elle était intravasculaire. Ce phénomène n'a cessé qu'après évacuation de l'utérus. La présence de PDF élevés signe la destruction du fibrinogène.

Il n'y a pas eu de syndrome hémorragique spontané. Par contre, l'héparine en a créé un de toute pièce, et son action fut d'autant plus nocive qu'elle survint sur un organisme déjà perturbé au point de vue coagulation. Les troubles cessèrent après disparition de l'héparine circulante.

CHAPITRE 111

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE : LES SYNDROME DE DEFIBRINATION

On sait, depuis 1936 (DIECKMAN) que la baisse ou la disparition du fibrinogène est l'élément physiopathologique commun aux troubles acquis de la coagulation sanguine, dont les premiers cas cliniques furent décrits en obstétrique. Celle-ci reste d'ailleurs la principale pourvoyeuse des défibrinations aigues , et une des étiologies principales des défibrinations chroniques (Revue de Merskey , 1967 - et tableau 1).

Notons d'ailleurs, avec MERSKEY, que, si le terme de défibrination signifie proprement, disparition du fibrinogène, l'usage clinique sous-entend aussi consommation d'autres facteurs de la coagulation ; il évoque même actuellement une coagulation intra-vasculaire disséminée plutôt qu'une fibrinolyse.

Deux mécanismes pathogéniques ont été démontrés qui, en pathologie générale (y compris l'obstétrique) peuvent expliquer la défibrination.

1 - LA FIBRINOLYSE PRIMITIVE

A - DEFINITION

Elle se définit comme une activation anormale du système fibrinolytique, marquée par (MERSKEY 1967) l'augmentation de la plasmine libre dans le sang circulant et / ou l'augmentation du taux des activateurs du plasminogène.

Ainsi définie, elle semble bien exceptionnelle (4 cas en 10 ans dont aucun obstétrical, dans la revue de MERSKEY 1967).

ETIOLOGIE DES DEFIBRINATIONS

(MENKEY 1967)

1) DEFIBRINATIONS AIGUES

- Obstétricales

HRP	10
Avortement septique	2

- Autres

Réaction allergique	1 de chaque
Embolie pulmonaire	
Chirurgie pulmonaire	
Brulures avec hémoglobinémie	
Purpura fulminans	
Choc hémorragique	
Cause inconnue	

2) DEFIBRINATIONS SUBAIGUES

- Obstétricale : rétention d'oeuf mort		8
- Etats néoplasiques :		
Leucémies aigues	promyelocytaire	2
	myeloblastique	1
	lymphoblastique	1
Rhabdomyosarcome		1
Cancer métastatique (poumon, rein, estomac surtout)		18

B - ETUDE EXPERIMENTALE

Réalisée par de nombreux auteurs par injection d'activateurs du plasminogène, comme la Streptokinase, l'Urokinase. (ALAGILLE et SOULIER 1956 - FLETCHER , ALKJAERSIG et SHERRY 1962).

Elle a permis d'en préciser le mécanisme et le tableau biologique.

C - MECANISME DE LA FIBRINOLYSE

1 - Le déclenchement de la lyse :

L'apparition de plasmine est dûe à la libération des activateurs du plasminogène dans des circonstances très variées (tableau 2).

Les activateurs tissulaires sont présents surtout dans les cellules endothéliales des petits vaisseaux, d'où le rôle de l'anoxie, cause majeure de leur passage dans le sang.

Quant au plasminogène, c'est une globuline, partout répandue dans l'organisme, dont l'origine est mal connue, et qui a une grande affinité pour le fibrinogène (la plupart des préparations de fibrinogène en contiennent).

L'activation du système lytique "consomme" le plasminogène, qui disparaît peu à peu du sang ; au bout de plusieurs heures, le processus s'arrête faute de "matériel". Il est relancé en cas de transfusion (de sang, de plasma, de fibrinogène, qui contiennent du plasminogène). Les antiplasmines sont également consommées lors du processus.

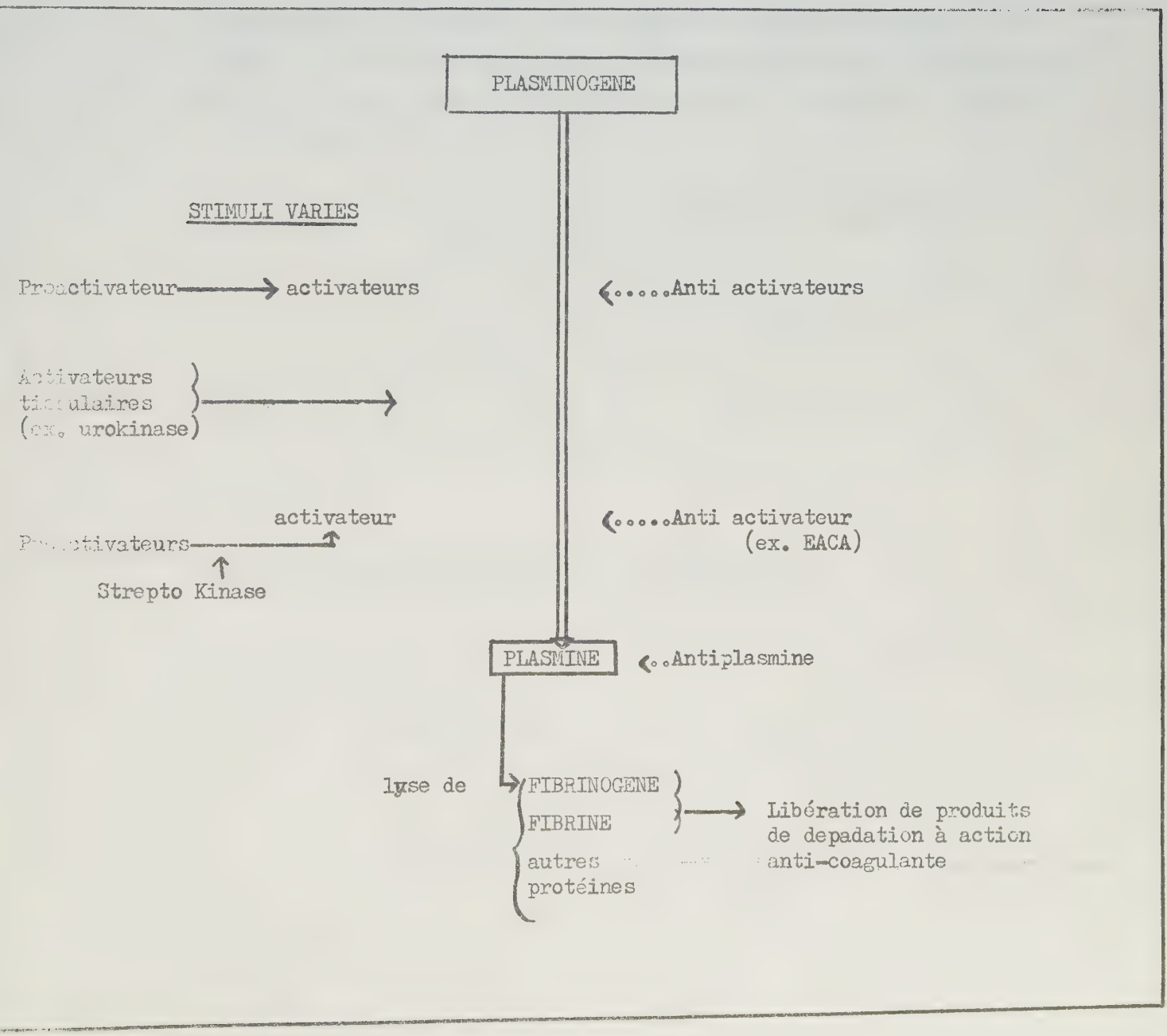
2 - L'action de la plasmine :

a - Hydrolyse du fibrinogène et de la fibrine

La plasmine agit comme une endopeptidase qui attaque les liaisons arginine-lysine du fibrinogène ou de la fibrine (NUSSENZWEIG

LA FIBRINOLYSE

Schéma simplifié d'après L. PECHET (1965)



et Coll. 1961). Elle libère des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF), dont il existe plusieurs types :

- Certains (dits X et Y) peuvent être considérés comme des produits précoces.
- D'autres (D et E), apparaissent plus tard, correspondent à une dégradation plus poussée.

Ces fragments possèdent des "déterminants immunologiques" communs avec le fibrinogène et la fibrine. On peut les repérer et les doser (test de MERSKEY 1962) dans le plasma, avec un sérum antifibrinogène. Mais on ne peut, immunologiquement, distinguer les produits de dégradation du fibrinogène de ceux de la fibrine.

b - Destruction d'autres facteurs de la coagulation :
(ALAGILLE et SOULIER 1956)

Les facteurs V (accélérine) et VIII (antihémophilique A) peuvent être protéolysés. Le facteur II (prothrombine) n'est pas détruit (LEWIS, HOWE, FERGUSSON 1949). Notons que le déficit est habituellement modéré, mais que des erreurs de dosage peuvent survenir si le sang a été recueilli sans inhibiteur (KUNITZ ou EAGA), car la lyse se poursuit après le prélèvement.

D - CONSEQUENCES DE LA LYSE : UNE HYPOCOAGULABILITE

Elle peut être majeure, et donner lieu, cliniquement, à des accidents hémorragiques.

Elle répond à des phénomènes complexes où s'intriquent :
- Les déficits en facteurs de la coagulation,
- L'action anticoagulante des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine : elle s'exerce à plusieurs niveaux (KOPEC, KOWALSKI, STACHURSKA 1960 - FLECHTER,

ALKJAERSIG, SHERRY 1962 - KOWALSKI et Coll. 1968) :

- les PDF interfèrent à la fois dans la réaction fibrinogène-thrombine, et dans la polymérisation de la fibrine,
- In vitro, ils bloquent aussi l'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes (KOWALSKI et Coll. 1964-1965 ; Mc NICOL, DOUGLAS 1968 ; BONNAR et Coll. 1969).

E - AU TOTAL : LE TABLEAU BIOLOGIQUE

Maintenant bien connu, permet le diagnostic : il associe (MERSKEY, KOWALSKI 1969) :

1 - Une lyse spontanée du caillot

- Le sang recueilli sur thrombine coagule immédiatement.
- Mais le caillot se redissout en moins de 30 minutes et disparaît complètement.
- Si on ajoute au prélèvement un inhibiteur de la lyse (KUNITZ : INIPROL (R)) : la coagulation n'est pas suivie de lyse.
- D'autres méthodes plus compliquées ont été mises au point pour déceler cette activité lytique globale :
  . Etude du sang dilué
  . Temps de lyse des euglobulines (VON KAULLA)
  . Méthode des plateaux de fibrine (ASTRUP) ...

2 - Le taux des plaquettes reste normal

ou très légèrement abaissé.

3 - Le taux de plasminogène diminue

4 - Les complexes solubles des monomères de fibrine

Bas dans le plasma (car les complexes coagulables par la thrombine sont digérés par la plasmine), sont élevés dans le sérum (KOWALSKI 1969)

5 - Le taux de PDF est élevé

Finalement il se développe une hypocoagulabilité franche, voire , à l'extrême, une incoagubilité par destruction de tout le fibrinogène circulant.

LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE (CIVD)

D'après G. MULLER-BERGHAUS 1969

CIVD

FACTEURS FAVORISANT la coagulation	FACTEURS INHIBANT la coagulation
Agents procoagulants	Anticoagulants
Inhibiteurs de la lyse	Activateurs de la lyse
Blocage du S. R. E.	Stimulant du S. R. E.
Ralentissement de la circulation	Acceleration de la circulation
Acidose	Substances tampon
Hypervolémie	Hypervolémie
Hyperlipémie	Hypolipémiants
Substances vaso-actives	
Hormones : ACTH corticoïdes	Blocage du système sympathique (bloquant)

FORMATION
de LOCALISATION } de la FIBRINE
PERSISTENCE

LA CIVD survient lorsqu'il y a déséquilibre entre les facteurs activateurs et inhibiteurs de la coagulation.

11 - LA COAGULATION INTRA-VASCULAIRE DISSEMINEE (CIVD)

A - DEFINITION

1 - Elle est dûe à la formation de thrombine dans le sang circulant, qui aboutit à un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation ; et à une perturbation de la clearance des produits de dégradation de la coagulation : il en résulte la formation, la localisation et la persistance des dépôts de fibrine (MULLER - BERGHAUS 1969) (Fig. 3).

2 - Elle peut survenir sur le mode aigu ou subaigu, dans de nombreuses circonstances cliniques, apparemment sans lien commun (HARDAWAY, Mc KAY). Mais une fois déclenchée, son déroulement, sinon ses conséquences, restent les mêmes (d'où l'épithète de Mc KAY : "an intermediary mechanism of disease". (Tableau 4).

FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA CIVD
1 - Endotoxines bactériennes
2 - Substances colloïdales ou "particulaires" (ex : méconium)
3 - Complexes AG / AC
4 - Ralentissement de la circulation
5 - Thromboplastine tissulaire
6 - Hémolyse intra-vasculaire
7 - Lésions endothéliales
8 - Enzymes protéolytiques

T A B L E A U IV

3 - Mais cette conception "classique" du phénomène n'est pas admise par tout le monde. Notamment SCHNEIDER (1969), dans une revue de la question (et plus spécialement dans ses aspects obstétricaux), pense que l'on emploie, à tort, le terme de coagulation intra-vasculaire disséminée pour des entités physiopathologiques différentes, selon lui (tableau 5).

a) La vraie CIVD

Consiste en une "fibrination" , c'est à dire en une transformation en fibrine du fibrinogène du et dans le sang circulant". Ceci est dû à l'activation de la thrombine par la thromboplastine extrinsèque. Le tout aboutit, à l'oblitération des capillaires pulmonaires et à une diathèse hémorragique.

b) Il existe des états similaires de coagulation-lyse

Mais ils sont différents dans leur essence pathogénique, car ils sont à l'origine , localisés, et dûs à une activation de la thromboplastinoformation intrinsèque. Il s'agit de coagulations, intra-vasculaires, disséminées en de nombreux foyers, mais non généralisées à tout le sang circulant ; telles sont les "CIVD" décrites :

Par HARDAWAY

dont le point de départ se situe au niveau de la stase périphérique, due au choc ;

où la thromboplastinoformation intrinsèque est mise en route par les lésions endothéliales dûes à la stase veineuse et à l'acidose lactogénique.

Par Mc KAY

où tout est mis en route par des lésions endothéliales secondaires à une ischémie non spécifique où à l'action d'une endotoxine. (Il donne ainsi d'ailleurs, comme on le reverra, une nouvelle définition de la réaction généralisée de SCHWARTZMANN).

TABLEAU V

LES DIFFÉRENTS TYPES DE COAGULATIONS INTRAVASCULAIRES : [illegible]

	LES COAGULATIONS INTRAVASCULAIRES DISSEMINÉES (C I V D)		
	FIBRINATION (la "vraie" C I V D)	THROMBOSE	
Mécanisme déclenchant _____	EXTRINSEQUE (Autoextraction)	ACIDOSE - STASE (Le choc : HARDAWAY)	Endothéliite R T * GSR *
Déclenchement de la coagulation (cad thromboplastinoformation)	EXTRINSEQUE	INTRINSEQUE	
Oblitération artérielle	PULMONAIRE (Petite circulation)	SYSTEMIQUE (grande circulation)	FOCALE (le rein)
Formation de fibrine	primaire	secondaire	secondaire
Lésion endothéliale	secondaire	secondaire à la stase	primitive
Adhésion des plaquettes à l'endothélium	contingent	secondaire à la stase	primitive
"Unité" de dépot	fibulle de fibrine	coagulation focale	plaquettes
Mode de dépot	fibrine "balayée"	coagulation focale	"chémotaxie"
Durée de l'oblitération artérielle	transitoire	transitoire	durable
Fibrinolyse secondaire	spontanée	spontanée	inhibée
Diathèse hémorragique	autolimitée	totale	aucune
[illegible] de la coagulation	tachyphylaxie	incoagulabilité	aucune

[illegible] "[illegible]" de SHEFHAN et MOORE — * GSR = Réaction généralisée de Schwartzmann

4 - Cependant, SCHNEIDER reconnaît "qu'il n'est pas impossible que finalement, ces états de coagulations, au point de départ localisée et intrinsèque aboutissent à un degré extrême, à une généralisation du phénomène de coagulation lyse avec fibrination dans le sang circulant. Un certain nombre de facteurs peuvent y conduire, comme par exemple le blocage du système réticulo-endothélial (SRE) (Voir plus loin).

B - ETUDE EXPERIMENTALE

La CIVD a été reproduite expérimentalement depuis longtemps par injection intraveineuse de matériel procoagulant. L'ensemble de ces expériences a fait l'objet d'une revue récente par JOSSO et DOSNE (1968).

1 - En résumé, on a employé des injections de

- Thrombine
(BRAYTON - ZUCKER 1957 ; GIROLAMI - CLIFTON - AGOSTINO 1966 ; KOWALSKI et Coll. 1965).

- Substances "thromboplastiques"
(Extraits tissulaires, notamment placentaires, liquide amniotique, neurolysats) provoquant la formationde thrombine. (THOMAS 1947 - RATNOFF - CONLEY 1951 - NORDSTROM 1965 - RAPPAPORT - HJORT et Coll. 1966 - DOSNE et Coll. 1968 ...)

- Substances provoquant la coagulationdufibrinogène par des moyens "non physiologiques"
. Trypsine (TAGNON 1945)
. Venin de serpent (NAHAS - DENSON - Mc FARLANE 1964)

2 - Dans l'ensemble

. de fortes doses de substance procoagulante, injectées rapidement entrainent la mort en quelques minutes dans un état de choc,

avec asphyxie. La vérification retrouve desthromboses viscérales massives, pulmonaires, hépatiques, rénales.

. L'injection lente, de doses identiques permet une survie prolongée et une étude biologique approfondie.

C - LE MECANISME DE LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

De toutes ces études, et des revues récentes de la question
- VERSTRAETE 1968
- MAMMEN - ANDERSON - BARNHARDT 1969
- EVENSEN 1970

Il ressort que :

1 - La CIVD est bien dûe à l'apparition dethrombine dans le sang circulant pendant un temps suffisant :

C'est la conclusion indirecte que l'on peut tirer du fait que la prothrombine disparaît tandis que le fibrinogène se transforme en fibrine.

La preuve en est apportée par l'étude de la réaction généralisée de SCHWARTZMANN-SANARELLI après injection d'endotoxine (voir VERSTRAETE 1968), considérée par tous comme le modèle expérimental de CIVD.

De plus, la préparation des animaux par lesantivitamines K prévient la CIVD (SHAPIRO et Coll. 1958 ; Mc KAY 1964), ou la rend tolérable par l'animal (LEE 1962).

2 - Le déclenchement de la CIVD

Peut être dû à de multiples facteurs, souvent associés. On peut résumer ainsi les possibilités actuellement connues d'activation de la coagulation (Fig.6) in vivo.

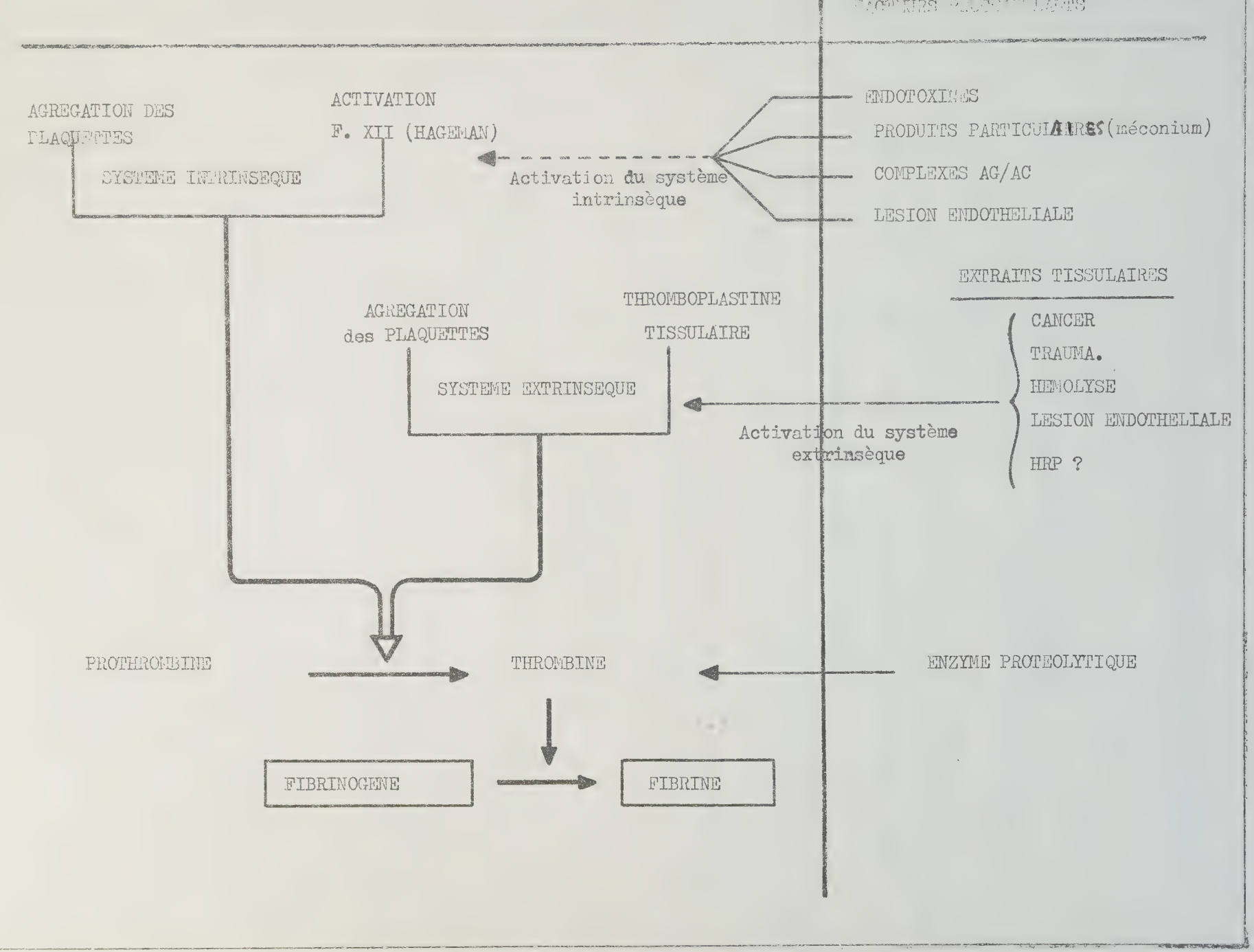


TABLEAU 6 : MECANISMES DECLENCHANT la CIVD (MULLER-BERGHAUS 1969)

a) Activation directe de la prothrombine en thrombine

Par la thrombine

la trypsine

le venin de serpent

b) Activation du "système extrinsèque"

(plaquettes et extraits tissulaires : thromboplastinoformation extrinsèque).

Par libération d'extrait tissulaire (thromboplastine) dans certains cancers (revue de ce problème dans STRAULI 1966 et MERSKEY 1967) - ou dans l'hémolyse intra-vasculaire (MOSCHOWITZ 1925).

c) Activation du système intrinsèque

(plasma, plaquettes : thromboplastinoformation intrinsèque) Par des agents qui touchent la "phase contact" de la coagulation. Dans ce groupe , on peut ranger :

. Les endotoxines bactériennes (revue par BELLER 1969)

. Les produits particuliers (par exemple liquide amniotique ± meconium).

. Les complexes antigènes-anticorps

. Les lésions endothéliales.

3 - L'action de la thrombine libre entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine :

a) Mais les fibrilles de fibrine, dispersées par le courant sanguin (SEEGERS) ne s'accumulent que dans les capillaires notamment pulmonaires (SCHNEIDER , SCHMORL 1896 - Mc KAY 1953 - TULLER 1957) et rénaux.

b) Les dépôts de fibrine dans les capillaires glomérulaires ont une particulière importance, aussi bien théorique que pratique.

A - Sur le plan théorique

1 - Ils sont à la base de la définition de la réaction généralisée de SCHWARTZMANN (generalized Schwartzmann reaction : GSR (tableau 7) appelée aussi "Phénomène ou réaction de SANARELLI-SCHWARTZMANN".

C'est l'apparition chez l'animal, d'une nécrose corticale bilatérale des reins après deux injections intraveineuses d'endotoxine bactérienne.

SCHWARTZMANN a travaillé en 1927 - 28 sur la réaction locale (peau) induite par l'endotoxine bactérienne. SANARELLI, lui, au contraire, a étudié la nature de la réaction à l'endotoxine - à l'époque, il la croyait allergique (1935).

2 - La GSR fut définie exactement en 1935 par APITZ.

Déjà, en 1932, GRATIA et LINZ avaient noté que deux injections de filtrats de E. coli, à 24 heures d'intervalle, entraînaient la mort de l'animal d'expérience, dans un syndrome hémorragique - ils ne firent, semble-t-il, pas d'étude histologique.

Employant la toxine du B typhique et du méningocoque, APITZ reprit l'étude, à la fois de la réaction locale, et de la réaction générale.

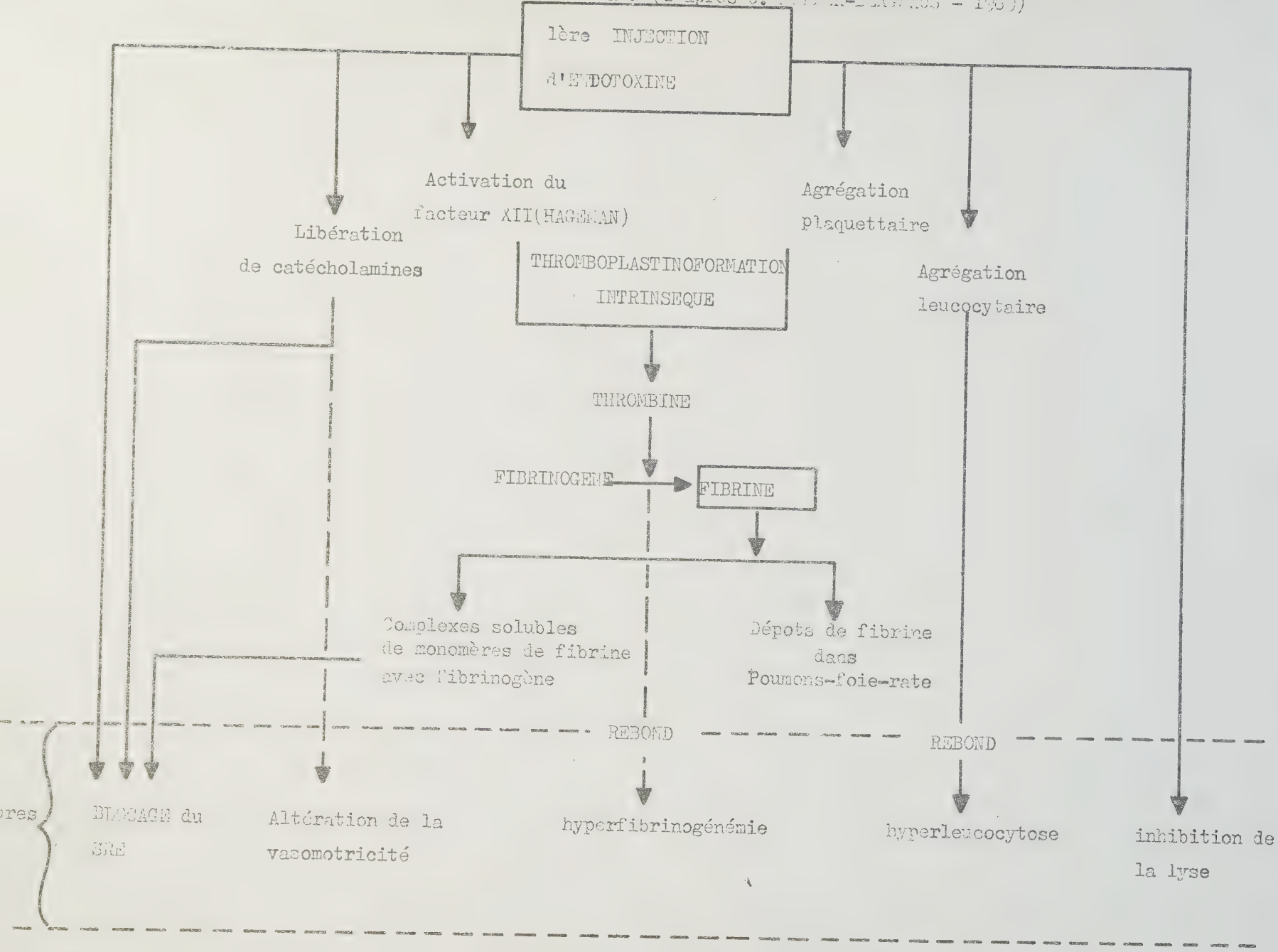
LA REACTION LOCALE

consiste, après deux injections sous-cutanées de toxine à 24 heures d'intervalle, en l'apparition d'une zone violacée, avec nécrose secondaire au niveau du point de piqûre.

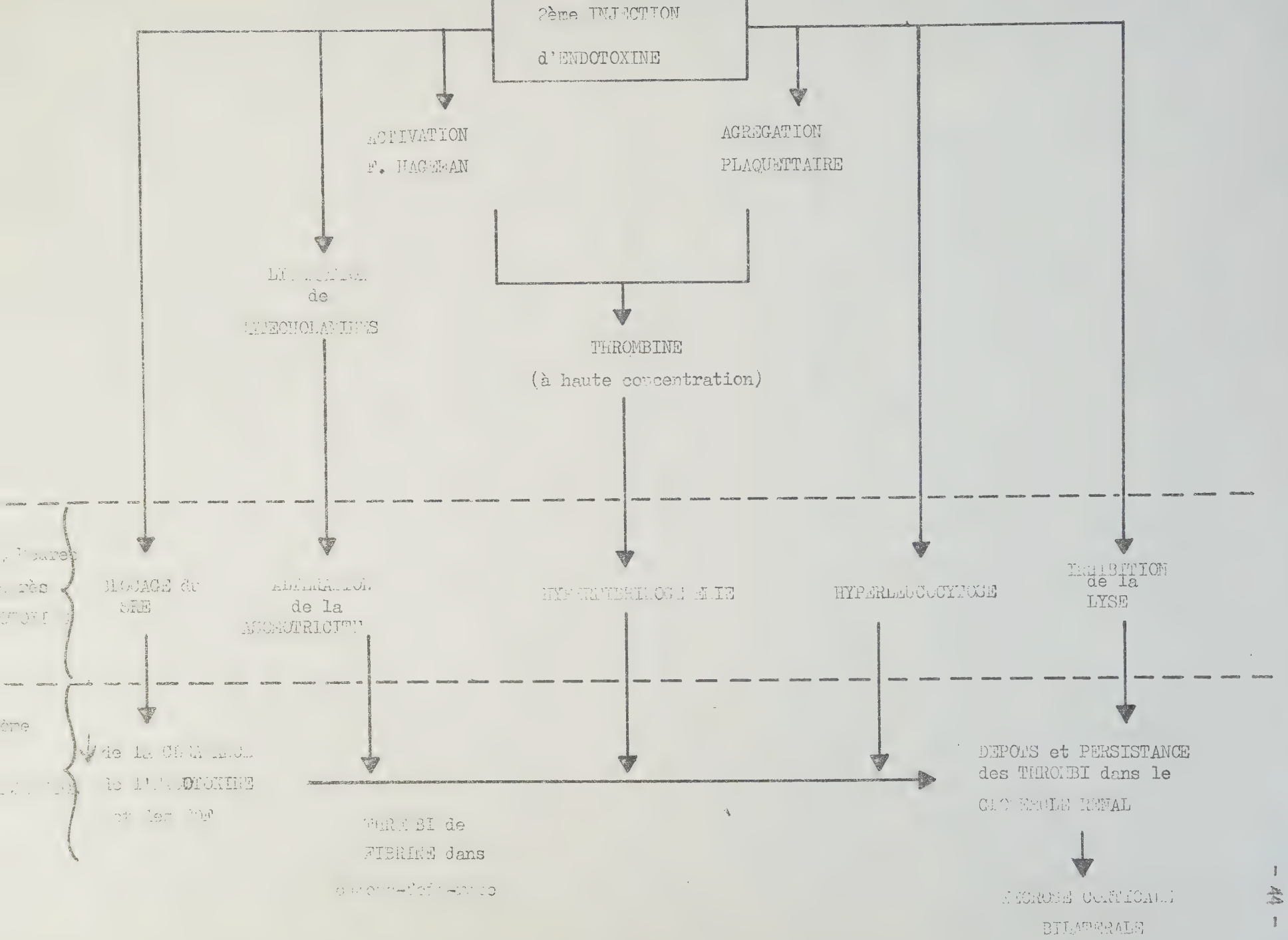
LA REACTION GENERALE

après deux injections intraveineuses ou une injection sous-cutanée suivie d'une injection intra-veineuse (toujours à 24 heures d'intervalle).

- consiste en un syndrome associant



L'organisme répond de la même façon aux deux injections d'endotoxine. Mais la seconde s'exerce sur un terrain très perturbé par la première injection. Ses effets seont très différents.


2ème INJECTION
d'ENDOTOXINE
ACTIVATION
F. HAGEMAN
AGREGATION
PLAQUETTAIRE
de
THROMBINE
(à haute concentration)
INHIBITION
de la
LYSE
HYPERLEUCOCYTOSE
DEPOTS et PERSISTANCE
des THROMBI dans le
FIBRINE dans
NECROSE CORTICALE
BILATERALE

. La mort en 48 heures
. Une diathèse hémorragique
. une nécrose corticale bilatérale des reins.

GERBER, en 1936, montra que la lésion la plus précoce, survenant 4 heures après la deuxième injection, est l'oblitération des capillaires glomérulaires par des dépôts eosinoplhiles , que l'on démontra plus tard être de la fibrine. Il n'y a apparemment pas de tels dépôts dans les autres organes.

La GSR est le pendant systémique de la réaction locale (ou phénomène de SCHWARTZMANN) : la première injection prépare les tissus de l'animal (peau dans la réaction locale, viscères dans la réaction générale). La deuxième injection est déclenchante (au niveau des tissus préparés).

APITZ avait déjà noté que la grossesse constitue un état prédisposant puisque dans ce cas, une seule injection suffit à déclencher la réaction.

3 . Il y a plusieurs raisons de croire que la GSR est une réponse non spécifique de l'organisme à divers types d'agression (Mc KAY 1953), et non pas un simple conflit antigène-anticorps comme on l'avait d'abord cru :

On peut reproduire la GSR en utilisant, pour la deuxième injection,

- soit une toxine autre que celle qui avait servi à préparer l'animal
- soit même du matériel en principe non toxique ni antigénique (Kaolin, Agar-Agar, Glycogène etc...) (STETSON, THOMAS 1952) ;

On sait aussi que :

- le blocage du SRE
- La grossesse
- La corticothérapie préalable

favorisent le syndrome, puisqu'il apparaît dès la 1ère injection dans ces trois cas.

(Le fait que les corticoïdes facilitent au lieu d'inhiber la réaction est un argument de plus contre sa nature immunologique, et peut, constituer une contre-indication théorique à leur emploi.

4. En rapprochant de tous ces faits :

- Des observations anatomiques, faites au cours de nécropsies de malades morts de maladies infectieuses avec syndrome hémorragique (voir revue au début de l'article de BELLER 1969).

- La reproduction des troubles hémorragiques par injection d'endotoxine et d'autres substances, type thromboplastine.

- Les découvertes de dépôts de fibrine (SCHMORL, Mc KAY et Coll. SCHNEIDER) dans certaines maladies des femmes enceintes (toxémie gravidique, HRP, embolie amniotique, avortement septique etc...)

- La propriété qu'a l'héparine de prévenir le GSR pendant toute la durée de son action anticoagulante (GOOD et THOMAS).

On a (Mc KAY - SCHNEIDER) , peu à peu, considéré la GSR comme le modèle expérimental type des CIVD (Revue et bibliographie exhaustive dans BELLER 1969), et la présence de thrombifibrineux dans les capillaires glomérulaires comme l'argument majeur du diagnostic anatomique de CIVD.

Ce faisant, comme le note SCHNEIDER (1969) Mc KAY redonnait du GSR une définition toute nouvelle, où GSR est synonyme de CIVD, dont le phénomène de SCHWARTZMANN c'est à dire de l'endotoxine n'est qu'une des nombreuses étiologies.

B - Sur le plan pratique

Ils sont responsables de la mort des animaux d'expérience par nécrose corticale bilatérale secondaire (Cf. infra).

4 - De nombreux facteurs influent sur l'abondance et la localisation des dépôts fibrineux :

1 - Quantité et activité du facteur procoagulant entrant dans la circulation.
2 - Porte d'entrée de ces facteurs.
3 - Vasomotricité, et ses modifications. (Adrénaline - Sérotonine)
4 - ACTH et corticoïdes.
5 - Système fibrinolytique.
6 - Grossesse.
7 - Filtration glomérulaire (en cas de CIVD chronique notamment.)
8 - Lésions endothéliales.
9 - SRE.

TABLEAU 8 : Facteursinfluençant l'abondance et la localisation des thrombi de fibrine en cas de CIVD.
(Emprunté à Mc KAY 1969 , modifié - en donne une liste non exhaustive.)

a) Certains les favorisent : (en particulier au niveau du rein).

. Comme par exemple la vasomotricité artériolaire et capillaire, et, par son intermédiaire, le système nerveux sympathique.

L'énervation sympathique rénale préserve du GSR (PALMERTON 1962) de même que le blocage des récepteurs adrénergiques (MULLER - BERGHAUS et Mc KAY 1967.

A l'opposé, l'adjonction de catécholamine à la 1ère injection d'endotixine la rend déclenchante même chez l'animal non gravide (Mc KAY - MULLER - BERGHAUS - CRUSE 1969).

. De même, la sérotonine liberee par les plaquettes au début de l'activation de la thrombine, entraîne une vasoconstriction electivement au niveau des capillaires pulmonaires (SCHNEIDER 1967).

. Comme aussi et surtout la grossesse

Nous le reverrons.

b) D'autres s'opposent au phénomène et tendent à le limiter :

La fibrinolyse secondaire

1 - Locale , reactionnelle au dépôt de fibrine : (on ne retrouve pas de plasmine libre circulante).

. Sa réalité est prouvée par :

- L'apparition secondaire de produits de dégradation de la fibrine, repérables par leur antigénicité (test de MERSKEY, et JOSSO et MOSNE 1968). Ils forment, avec les monmères de fibrine, des complexes solubles incoagulables par la thrombine, (SHAINOFF et PAGE 1962) mais précipitables par le sulfate de protamine, l'éthanol etc...

- La remontée rapide, après défibrination de la radioactivité plasmatique chez des animaux ayant reçu au préalable une injection de fibrinogène marqué (KOWALSKI et coll. 1965).

- L'effet préventif de l'injection de plasmine à l'animal sur l'apparition des thromboses disséminées (STORM 1959).

• Son importance est grande en particulier au niveau du rein.

(donc dans la production du GSR).

Des rats, perfusés lentement avec de la thrombine peu concentrée survivent, mais :

- Sacrifiés ausitôt après l'injection, on trouve dans leurs reins de nombreux dépôts fibrineux.
- Sacrifiés au bout d'une heure , on ne retrouve pas de fibrine.
- Dans un groupe témoin, traité par EACA, les thrombi persistent au bout d'une heure, et les rats que l'on ne sacrifie pas développent une nécrose corticale bilatérale.

(MARGARETTEN et Coll. 1964 - BELLER et Coll. 1967 - GRAEF et Coll. 1968).

2 - La thrombine a aussi, par elle-même, une action lytique directe

Découverte dès 1960 par SEEGERS - LANDABURU - JOHNSON ; plus récemment , TRIANTAPHYLLOPOULOS et Coll. (1969) ont montré que la thrombine a une activité protéolytique qui va jusqu'à la lyse complète de la fibrine (in vitro) et qu'in vivo, elle agit en renforçant l'activité des autres enzymes protéolytiques. Les produits de dégradation de la fibrine par la thrombine (différents de ceux de la plasmine) ont aussi une action anticoagulante (Cf. infra).

3 - Les produits de dégradation de la fibrine

Ont une action anticoagulante, on l'a vu. Ils tendent ainsi à limiter le processus de CIVD en s'opposant à l'action de la thrombine libre, mais en même temps, ils renforcent la tendance hémorragique.

1 - L'absorption de la fibrine sur la thrombine

Retire ainsi une partie de la thrombine de la circulation. Elle ne sera libérée que progressivement, au moment de la lyse de la fi-

brine, mais en même temps alors que les PDF qui neutraliseront son effet (TRIANTAPHYLLOPOULOS 1969).

2 - Le système reticuloendothélial (SRE)

Il a un rôle fondamental (WALSH et BARNHART 1969) : par phagocytose il retire du sang circulant :

- les microthrombi de fibrine : (LEE 1962 et 1966 a vu directement les agrégats fibrineux au microscope électronique, et il les a mis en évidence , par destechniques d'immunofluorescence, au niveau des cellules de KUPFER du foie, et des macrophages spléniques).

- Les facteurs de la coagulation activés : (DEYKIN - COCHIOS et Coll. 1968 - GANS - SUBRAMANIAN 1968).

- Les plaquettes altérées : et les agrégats de plaquettes avec divers agents procoagulants (comme la thrombine) (WALSH et BARNHART).

- Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène , ainsi que les complexes solubles (WALSH - BARNHARDT).

Ce sont surtout les cellules hépatiques du SRE qui interviennent.

3 - Les leucocytes

a) Les polynucléaires neutrophiles : phagocytent également les thrombi fibrineux, et certains produits de dégradation. Ils renforcent ainsi l'action du SRE.

b) Les éosinophiles : ont une action différente. Ils semblent transporter des granules de plasminogène jusqu'aux dépôts fibrineux et les liberer à ce niveau, facteurs ainsi de lyse localisée (RIDDLE et BARNHARDT 1969).

Enfin :

Les syndromes de défibrination expérimentaux ont bien montré le rôle de l'equilibre qui peut s'etablir entre la consommation de certains

facteurs de la coagulation et une synthèse accélérée de ces facteurs : en effet, un certain débit d'injection de la thromboplastine peut provoquer la formation de caillots diffus sans modification notable du fibrinogène circulant (DOSNE et Coll. 1968). Par ailleurs, au cours des injections de thromboplastine, une chute importante des facteurs II, VII, X n'existe que chez les animaux soumis au préalable à l'action des antivitamines K (RAPPAPORT et Coll. 1966).

4 - Au total

Si les processus de défense sont débordés par l'intensité de l'action procoagulante, ou inhibés par blocage préalable du SRE ou de la fibrinolyse, la constitution de thromboses viscérales disséminées provoque la léthalité du syndrome de CIVD.

Mais avant d'en arriver là, de nombreux phénomènes ont interféré. Dans le cas particulier de la GSR, la plus étudiée des CIVD pour les raisons indiquées plus haut, le tableau 7 , emprunté à MULLER - BERGAHUS, ne donne qu'une idée approchée de la complexité de la situation.

D - CONSEQUENCE DE LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE : UN TABLEAU FAIT D'HYPOCOAGULABILITE ET DE THROMBOSES DISSEMINEES.

1 - C'est la classique "coagulopathie de consommation", terme employé pour la première fois par LASCH et Coll. (VERBRAUCHSKOAGULAPATHIEN 1961), notion reprise ensuite par SELYE (1966) qui parlait de "phénomènes thrombohémorragiques".

2 - L'hypocoagulabilité est dûe à la fois au déficit en facteurs de coagulation (où la défibrination est l'élément majeur, en tout cas le plus apparent), et l'action anticoagulante des PDF libérés par la lyse reactionnelle.

3 - Elle peut être majeure, allant jusqu'à l'incoagulabilité.

4 - Les thrombi de fibrine ont pu être retrouvés dans tous les organes, au niveau des capillaires; ils sont responsables de nécrose (nécrose corticale bilatérale des reins avec anurie mortelle ; nécrose du lobe postérieur de l'hypophyse ; nécrose corticosurrénalienne avec choc), ils entraînent au niveau du poumon, une hypertension artérielle pulmonaire et un tableau de coeur pulmonaire aigu par blocage de la petite circulation.

5 - L'hypocoagulabilité sanguine peut s'accompagner de diathèse hémorragique (pétéchies, gingivorragies, saignements au point de piqûre, hémorragies viscérales ...) et être à l'origine d'hémorragies très graves lorsqu'existent des plaies. Elle peut aussi, rester parfaitement latente (même en cas de déficits accentués).

E - AU TOTAL : LE TABLEAU BIOLOGIQUE

Associe :

1 - Une hypo ou incoagulabilité : caillot petit, parfois difficile à retrouver au milieu des hématies, fragile, pouvant s'émietter.

- On peut donc conclure à tort à une lyse, à l'observation superficielle.
- Mais l'addition de sang normal ou de plasma rétablit la coagulabilité normale, avec un caillot solide, ne lysant pas.
- Le temps de thrombine est prolongé (du fait du déficit en fibrinogène et de l'action des PDF).

2 - Une défibrination

Naturellement intense et brutale : le fibrinogène tombe habituellement en dessous de 1 g/litre . Mais cela dépend du taux initial,

le fibrinogène restant peut-être dénaturé, se combinant avec les monomères de fibrine pour former des complexes solubles coagulables par la thrombine (SHAINOFF et PAGE , voir plus loin). Ces complexes (appelés aussi profibrine, cryofibrinogène etc...) ont une grande importance diagnostic (voir diagnostic différentiel) leur taux augmente dans le plasma, il est normal dans le sérum (NIEWAROWSKI).

3 - La thrombopénie

Plus ou moins profonde, elle est toujours importante et c'est un élément diagnostic essentiel. Le taux final dépend du point de départ.

4 - Sont également consommés les facteurs labiles

Facteur Vlll (antihémophilique)
V accélérine
Xlll (facteur stabilisant de la fibrine).

5 - La lyse réactionnelle

Le plus souvent absente du sang circulant, mais présente au niveau des tissus, se traduit par :

- La baisse du plasminogène
- L'apparition de produits de dégradation de la fibrine.

lll - DIAGNOSTIC DU MECANISME DES DEFIBRINATIONS

Le diagnostic différentiel entre fibrinolyse primitive et coagulation intravasculaire pure ou suivie de lyse réactionnelle repose finalement sur une étude complète de la coagulation.

A - LES PRINCIPAUX ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DIFFRENTIEL

Sont les suivants :

1 - Le taux des plaquettes

En principe la consommation des plaquettes appartient en propre à la coagulation. Cependant, de nombreux auteurs (comme MERSKEY,

NIEWAROWSKI) ont décrit une légère diminution de leur taux en cas de lyse primitive.

En pratique, la chute du taux des plaquettes (à interpréter en fonction du taux au départ) est un des piliers du diagnostic de CIVD.

2 - Le taux de plasminogène

Il s'abaisse beaucoup, pouvant aller jusqu'à la disparition totale, en cas de lyse primitive.

Il reste normal en cas de CIVD pure au tout début du phénomène, mais très vite la lyse réactionnelle l'abaisse.

3 - Les complexes solubles des monomères de fibrine

(SFMC : soluble fibrin monomer complexes).

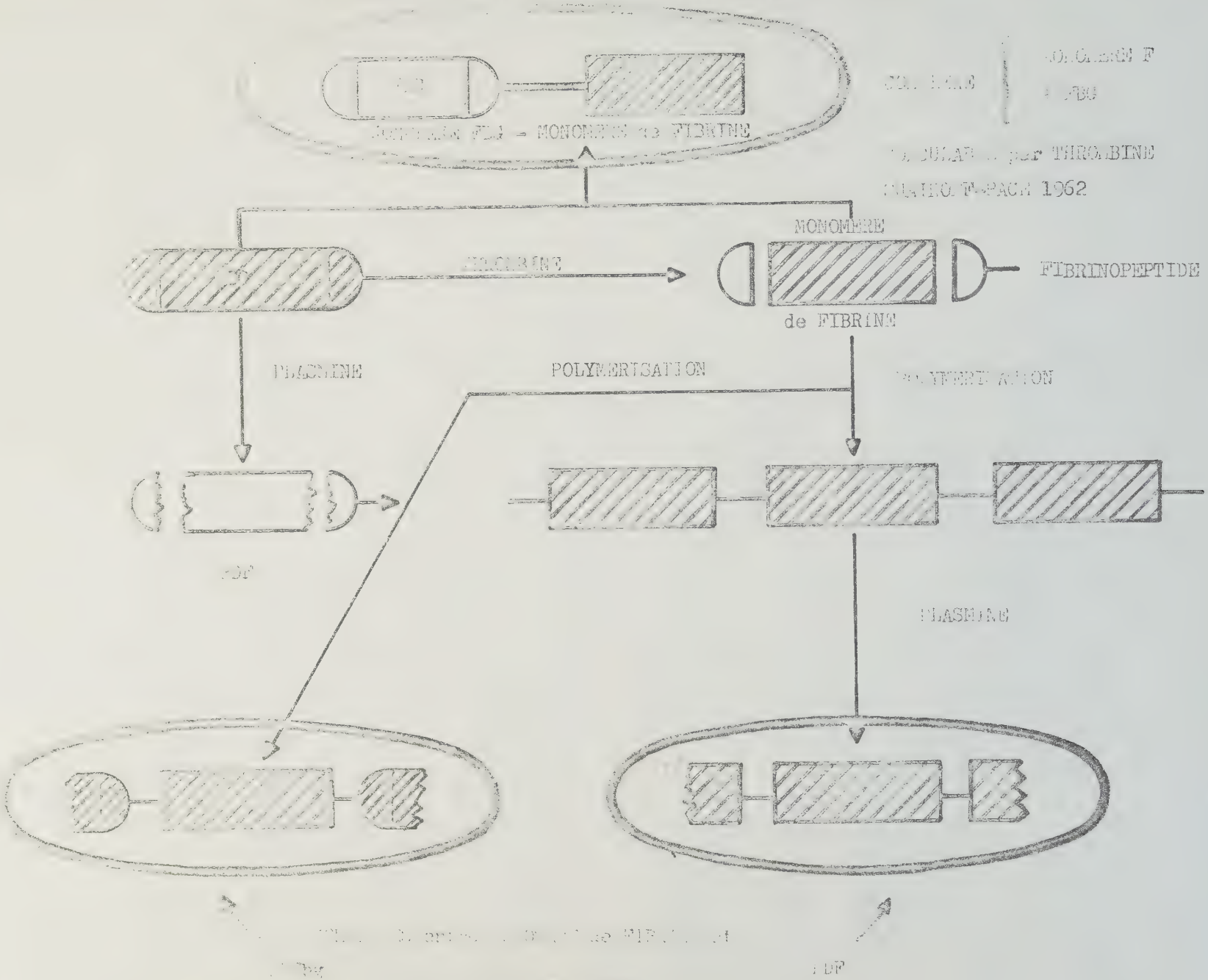
a) Ces monomères , formés par l'action de la thrombine sur le fibrinogène, peuvent en effet se combiner (Fig. 9).

- Soit au fibrinogène lui-même :
  Donnant alors des complexes solubles dans le plasma mais coagulables par la thrombine (SHAINOF et PAGE 1962)
  Leur présence nécessite donc simplement l'action de la thrombine (pour former les monomères).

- Soit aux produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF).
  Donnant alors des complexes solubles dans le plasma mais non coagulablespar la thrombine (LIPINSKI et Coll.)
  Leur présence nécessite donc l'action à la fois
  . de la thrombine pour former les monomères
  . Du système fibrinolytique pour former les PDF.

b) Les deux types de complexes solubles sont précipitables par le sulfate de protamine, d'où leur méthode de dosage, mise au point

d'Après S. NIEWAROWSKI - 1969)



Lipinski + Coll 1967

LIPINSKI et WOROWSKI (1968) : étude de la turbidité du plasma (citraté ou oxalaté) ou du sérum dilué après addition de sulfate de protamine jusqu'à une concentration de 0, 09%.

c - Stigmates de l'action de la thrombine , les SFMC sont caractéristiques de la coagulation.

- Au cours de la fibrinolyse primitive

  - Leur taux est faible dans le plasma, dû sans doute à une coagulation secondaire (et discrète) liée à l'activation de la thrombine par le plasminogène. Ce sont en effet des complexes coagulables par la thrombine (donc avec fibrinogène).
  - Ils sont d'ailleurs, en plus détruits en partie par la protéolyse.
  - Leur taux est élevé dansle sérum, ceci est dû à l'abondance des PDF : il s'agit en effet de complexe non coagulables par la thrombine.

- Au cours de la CIVD : dans le plasma

  Le taux de SFMC est élevé, [illegible] complexe de fibrinogène au début, puis avec produits de dégradation lorsqu'apparaît la lyse secondaire.

  Dans le sérum :

  Le taux de SFMC est bas (normal) en cas de CIVD pure, puis, dès qu'apparaît la lyse, leur taux s'élève, par l'apparition de complexes avec PDF.

4 - Les produits de dégradation du fibrinogène ou de la thrombine

a - Stigmate de l'action de la plasmine, ils apparaissent donc en cas de lyse, qu'elle soit primitive ou secondaire, locale ou généralisée.

- en cas de fibrinolyse

Ils apparaissent donc dès le début et atteignent des taux importants (mesurés par le test de MERSKEY)

- En cas de coagulation intravasculaire

Ils tardent à apparaître, en fait , dès la mise en route de la lyse secondaire.

b) Leur présence se traduit aussi par un allongement du temps de thrombine (qui reflète en outre le taux de fibrinogène).

Tous ces faits sont résumés sur le tableau 10 qui n'a cependant, comme le note NIEWAROWSKI lui-même, qu'une valeur indicative, car in vivo, les phénomènes évoluent très vite, s'intriquent et l'on observe surtout des états "intermédiaires".

B - UNE METHODE SIMPLIFIEE DE DIAGNOSTIC

A été récemment proposée, car il est bien rare au cours des urgences que sont les défibrinations aigues, de pouvoir mettre en oeuvre tous ces dosages plus mu moins compliqués et longs.

Elle consiste à mettre en évidence les complexes solubles des monomères de fibrine moins stables que le fibrinogène, ils peuvent être facilement polymérisés par modification des propriétés physicochimiques du milieu : c'est déjà la base de leur méthode de dosage par la protamine. C'est aussi celle du test à l'Alcool (GODAL - ABILGAARD 1966 - BREEN et TULLIS 1968) qui consiste à ajouter quelques gouttes d'éthanol à du plasma préalablement alcalinisé par une goutte de soude. (Il y a longtemps que l'on sait que l'éthanol altère le fibrinogène et le fait précipiter. Cette réaction est rapide au pH physiologique, par contre, l'alcalinisation du milieu au pH 7, 70 retarde l'apparition de ce gel à 10 mn et plus, alors que la gélification des monomères de fibrine a lieu en moins d'une minute dans ces conditions).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES COAGULOPATHIES DE CONSOMMATION

(D'après S. NIEWAROWSKI - 1969)

T E S T	FIBRINOLYSE PRIMITIVE	COAGULATION INTRA-VASCULAIRE PURE	C I V D + FIBRINOLYSE SECONDAIRE
Numération des plaquettes	Normale ou très légèrement diminuée	diminuée	légèrement diminuée
Plasminogène	diminué	Normal	Légèrement diminué
SFMC/Plasma	bas	augmenté	augmenté
SFMC / Sérum	élevé	normal	augmenté
PDF / Sérum	haut	normal	augmenté
Temps de thrombine	Très prolongé	Normal ou prolongé	prolongé
Temps de thrombine sur sang héparine	prolongé (1)	raccourci (2)	variable

SFMC = soluble fibrin monomer complexes.
PDF = Produit de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène.

(1) : car baisse du fibrinogène
(2) : par libération de facteur IV plaquettaire.

Ce test, très simple en pratique, donnant une réponse en quelques minutes, est considéré , lorsqu'il est positif, comme un très bon argument en faveur de la CIVD.

Le taux des complexes solubles dans les fibrinolyses primitives est trop faible pour influencer cette méthode. Tout ceci mérite cependant confirmation.

CHAPITRE IV

DONNEES PHYSIOLOGIQUES
LA COAGULATION PENDANT LA GROSSESSE ET L'ACCOUCHEMENT

L'HEMOSTASE UTERINE APRES LA DELIVRANCE

Il est actuellement admis que, selon l'hypothèse d'ASTRUP, la fluidité du sang circulant résulte d'un équilibre entre deux fonctions opposées : la coagulation aboutit à la précipitation de fibrine ; et la lyse, qui la détruit.

Ce double système de coagulation - lyse subit, pendant la grossesse, et surtout au moment de l'accouchement, des modifications importantes ; elles semblent cependant très secondaires , en pratique, car elles n'ont qu'un très faible rôle dans l'hémostase de la zone d'insertion placentaire.

I - PENDANT LA GROSSESSE

A - La coagulation

Elle a été très étudiée.

1 - Le fibrinogène sanguin

Son taux s'élève et est en moyenne multiplié par deux, le maximum étant atteint au troisième trimestre. Mais il existe une très grande marge de variations (Fig. 1). Il est cependant des cas où il s'abaisse, et ceci serait peut être une cause prédisposante à la fois à l'HRP et aux troubles de la coagulation (PRITCHARD et BREKKEN 1967).

A U T E U R S	MOYENNE	VARIATION
[illegible]MANN 1952	480	300 - 700
[illegible] - COLOPY - PRITCHARD 1954	451	327 - 551
[illegible] - FERGUSON - [illegible] 1956	[illegible]	340 - 1020
[illegible] - ADAMS - MORGAN 1959	[illegible]	410 - 1100
[illegible] - MORRIS - TANNER 1960	[illegible]12	380 - 780
[illegible]	[illegible]	317 - 830
[illegible] - [illegible] 1967	[illegible]	356 - 5[illegible]6
[illegible] - STARUP 1967	[illegible]	[illegible] - [illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible] - 660

[illegible] FIBRINOGENE (en mg pour 100 ml) durant la [illegible]

3 - Proconvertine (facteur VII) (en réalité Proconvertine V + X)

Elle augmente nettement : tableau 3.

AUTEURS	MOYENNE	VARIATION
KOLLER et FELD (1952)	169	500
ALEXANDER et Coll. 1956	180	60 - 553
[illegible] et Coll. 1959	216	207 - 224
[illegible] et Coll. 1957 *	200	
[illegible] 1960	162	70 - 250
[illegible] 1963	401	92 - 900
ANRIS et STAHUP 1967 *	155	133 - 200
[illegible] 1969	150	136 - 164

* + II + X

TAUX (en %) de proconvertine (VII) en fin de grossesse

4 - Proaccélérine (facteur V)

Son taux n'est pas accéléré par la grossesse (tableau 4)

AUTEURS	MOYENNE	VARIATION
FRESH et Coll. 1956	82 %	
ALEXANDER et COLL. 1956	valeurs normales	
KENNAN et BELL 1957	80 - 95	
NIELSEN 1963	104	35 - 164
ANRIS - STAHUP 1967	136	100 - 200
HOGE 1969	124	106 - 142

TAUX (en %) de proaccélérine (V) en fin de grossesse.

6 - Les autres facteurs

Ils ont été beaucoup moins étudiés : le facteur STUART (X) semble s'élever (PECHET 1960), de même que le facteur VIII (RATNOFF et HOLLAND 1959 - NILSEN 1963 - PRESTON 1964) , le facteur XI serait peut être diminué (HILGARTNER et SMITH 1965).

7 - Les plaquettes

Les résultats ici sont contradictoires : certains ne trouvent pas de variation de leur nombre (NILSEN 1963) , pour d'autre au contraire, il s'élève (MOR et Coll. 1960).

Le tableau 5 résume ces données

	Moyennes	variations
FRESH et Coll 1956	241	105 - 446
INGRAM et Coll. 1960	242	190 - 340
MOR et Coll. 1960	Elévation continuelle grossesse	Tout au long
NILSEN 1963	284	155 - 425
AMRIS- STARUP 1967	270	204 - 364
YGGE 1969	142	72 - 212

NOMBRE DE PLAQUETTES (X 10^3) par mm^3 en fin de grossesse

Les résultats divergent de la même façon quant aux fonction plaquettaires : l'adhésivité des plaquettes serait augmenté pour Mc KAY-BACALAO-SEDLIS (1967) et pour COOPLAND (1968) . En revanche, elle ne varie pas de façon significative pour YGGE (1969).

B - Le système fibrinolytique

Il est depuis une dizaine d'années, l'objet de très nombreux travaux. Mais le problème est bien loin d'être éclairci.

1 - L'activité fibrinolytique "systémique"

Elle diminue considérablement durant toute la grossesse, pour atteindre un minimum au cours du troisième trimestre. C'est, dans cette étude de la lyse, le seul point fermement acquis, et qui fait l'unanimité des auteurs (HODGKINSON MARGOLIS-LUZADRE 1954 - GILLMAN et Coll. 1959 SHAPER et Coll. 1965 et 1966 - BELLER et Coll. 1968 - MENON 1970 etc).

BIEZENSKI et MOORE avaient même précisé (1958), que l'activité lytique globale reste inchangée jusqu'à la 15ème semaine de la grossesse normale ; qu'elle diminue ensuite pour n'être plus que de 65 % de la valeur normale entre la 16ème et la 25ème semaine, et de 12 % de la normale entre la 26ème semaine et le terme.

Toutes ces notions ont été récemment confirmées par des travaux parallèles de CIAVARELLA - CONARD - SAMAMA (1970) et NILSSON (1968) qui ont montré une diminution nette, pendant la grossesse, de l'activité lytique induite par la stase veineuse.

De son côté, YGGE (1969) ne trouve pas de variations significatives de l'activité lytique globale durant la grossesse.

2 - Le plasminogène

On ne dispose que de peu de travaux à son sujet et tous contradictoires :

Il reste à un taux normal pour :

- SHAPER - Mc INTOSH - KYOBE (1965)

Il diminue au cours du 3ème trimestre

- pour WOODFIELD et Coll. 1968

Il augmente au contraire (de manière significative) - pour YGGE (1969).

3 - Activateurs et inhibiteurs

On ne dispose que de peu de renseignements :

a) Sur les inhibiteurs

BRAKMANN et ASTRUP 1963

n'ont pas trouvé de différence dans l'activité antiplasmine du sang chez les femmes enceintes par rapports aux femmes non enceintes. Mais il leur a semblé que la capacité du sang à inhiber l'urokinase et la lyse induite par l'urokinase, augmentait significativement durant la grossesse, en passant par un maximum au troisième trimestre.

KAWANO et Coll. (1968) a montré que le placenta à terme était très riche en inhibiteur de la lyse : il contient en moyenne, $2 \cdot 10^6$ unités d'inhibiteur de l'urokinase, ce qui est comparable à l'activité de 10 litres de serum de femme enceinte.

b) Sur les activateurs

WOODFIELD et Coll. (1968)

ont trouvé que la femme enceinte "a des difficultés à remplacer les activateurs du plasminogène consommés, par exemple au cours de l'effort".

4 - Le problème de la lyse locale

On sait depuis longtemps qu'une activité fibrinolytique locale intense peut parfaitement se développer sans entrainer de modification décelable de l'activité lytique globale du sang circulant.

a) Au niveau de l'utérus

La richesse bien connue du myomètre en activateurs du plasminogène (et on sait maintenant qu'elle est multipliée par 10 au cours de la

grossesse, USZYNSKI et Coll. 1967) ont depuis longtemps fait penser qu'il pouvait y avoir une exagération locale de la lyse à l'origine de certaines hémorragies de la délivrance.

De nombreux auteurs s'attachèrent à démontrer une différence entre l'activité fibrinolytique du sang artériel, afférent à l'utérus, et celle du sang veineux efférent.

ZILLIACUS a noté une activité nettement plus grande dans la veine que dans l'artère (1961).

MAKI et coll. (1965) ont confirmé ce fait et ont conclu en plus que l'utérus non gravide est normalement le siège d'une lyse locale intense que la grossesse supprime.

Alors qu'on revanche :

Mc KAY, DAS et Coll., ne trouvaient aucune différence significative entre femme enceinte et non enceinte, ce que confirmait BELLER et Coll (1968).

Le problème a été revu récemment par BASU et JEFFCOATE (1970) qui ont fait, sur le sang artériel et veineux, non seulement une étude de la lyse globale, mais des dosages de produits de dégradation du fibrinogène.

Ils ont ainsi précisé :

- que le taux de fibrinogène est identique dans l'artère et la veine.
- Qu'il y a toujours une diminution du temps de lyse des englobulines et une augmentation des PDF* dans le sang veineux utérin.

Il existe normalement une différence d'activité lytique entre artère et veine ; parce que les activateurs de la lyse sont sans doute libérés par l'intima des petits vaisseaux, le sang veineux est toujours plus "lytique" que le sang artériel, ceci dans des proportions connues.

* Produits de dégradation de la fibrine.

(TODD : J. Clin. Path. 1964 - 17 - 324)

BASU et JEFFCOATE n'ont trouvé de différence de cet ordre (ils prélevaient leurs échantillons au cours de césariennes) que dans les cas où les prélèvements étaient faits avant extraction. Après celle-ci, la lyse augmentait brusquement dans la veine.

Seule exception : les cas de morts in utero et d'HRP, où l'activité lytique veineuse était importante avant l'extraction.

Il est par conséquent probable, que l'activité lytique utérine est inhibée par le complexe utéroplacentaire , lorsque l'oeuf est vivant.

Au niveau du rein

Signalons, pour son intérêt théorique dans l'étude du phénomène de SCHWARTZMANN , le travail de EPSTEIN-BELLER et DOUGLAS (1968) : par différentes méthodes et chez différents animaux, ils ont montré que pendant la gravidité le taux de l'activateur rénal du plasminogène diminue.

5 - Les produits de dégradation de la fibrine

Depuis la mise au point de leur dosage par MERSKEY , en 1966, on les a beaucoup étudié :

WOODFIELD et Coll 1968

Les trouvent, sur 169 cas, augmentés durant toute la grossesse ; l'augmentation est particulièrement importante et significative au 3ème trimestre :

	groupe contrôle	FEMMES ENCEINTES		
	femmes non enceintes	1er trimestre	2è trimestre	3ème trimestre
FDP (en µg/ml)	6,5 ± 2,1	6,6 ± 2,6	8, 2 ± 4,1	14 ± 6,9
No de cas:	43	53	57	59

HEBNER et [illegible] 1970

Ont dosé les PDF au cours de 1001 grossesses normales ou pathologiques. 692 femmes n'en avaient pas. 210 en avaient "des traces" ; dans 99 cas , enfin, leur taux était supérieur à 3 gammas /100 ml.

Les auteurs trouvèrent par contre une corrélation intéressante entre leur présence et la survenue de complications (toxémie gravidique, hépatite infectieuse, infection urinaire, etc). ILs concluaient même que la recherche de PDF est un bon moyen de dépistage de ces complications, et même un guide thérapeutique utile, dans la mesure où leur augmentation est un signe de gravité.

Tous ces faits complexes sont insuffisamment éclaircis. Il est vrai que, d'une manière générale, le mystère qui entoure encore le système fibrinolytique est une mauvaise base de départ pour étudier ses variations gravidiques !

En particulier, notre ignorance sur les rapports entre lyse locale et générale, sur la nature et le mode d'action des activateurs, rendent encore hasardeuse toute explication pathogénique.

De plus, il intervient sans aucun doute, comme le font remarquer WOODFIELD et Coll. , des phénomènes étrangers aux modifications propres du système lytique : ainsi, par exemple, le fait qu'une bonne partie du fibrinogène se trouve, comme on l'a vu, hors du secteur vasculaire. On sait qu'il peut y être dégradé, car ce secteur extra-vasculaire contient aussi du plasminogène et des activateurs de la lyse (BENZ 1968), et même que cette dégradation extravasculaire explique pour une bonne part le taux de PDF retrouvé normalement dans le sang circulant (DAS et Coll. 1967). Il est très possible que cette lyse, dans des tissus en plein développement, comme l'utérus et les seins, explique le taux des PDF gravidiques (1).

---

(1) Ceux-ci peuvent aussi être en rapport avec une CIVD permanente déclenchée par le passage de matériel ovulaire dans le sang maternel pendant toute la grossesse (ce passage est prouvé depuis longtemps : ATTWOOD-PARK 1961 BARDAWIL-TOY 1960. On sait maintenant (travaux sur l'immunisation [illegible]) qu'il est maximum au moment de la délivrance.

Notons enfin qu'on ne sait rien du mécanisme d'élimination des PDF dans lequel interviennent vraisemblablement rein, foie et SRE.

C - Au total, pendant la grossesse

Il y a une augmentation de certains facteurs de la coagulation (fibrinogène - VII, X) et une inhibition nette de la fibrinolyse. Les plaquettes restent inchangées. Il se développe donc un état qui semble favoriser la coagulation.

On a vu d'ailleurs que la grossesse prédisposait à la coagulation intra-vasculaire (Mc KAY - 1969 - 1964). C'est notamment un des rares cas où une seule injection d'endotoxine bactérienne suffit à déclencher une réaction généralisée de SCHWARTZMANN (APITZ) ; WONG (1962) a aussi remarqué que seule la grossesse permet d'obtenir cette réaction chez des animaux de Laboratoire autrement réfractaires (comme le rat, par exemple). De même, peut-on rapprocher de tout cela l'observation de DUFF et MORE (1941) où, sur 71 cas de nécrose corticale bilatérale des reins, ils en trouvaient 48 associés à la grossesse.

Dans le même ordre d'idée, on a tenté de prouver le "blocage" gravidique du système réticulo-endothélial. Jusqu'ici ce fut toujours sans succès ; certains auteurs ont même prouvé le contraire, c'est à dire que la grossesse exaltait au moins certaines fonctions du SRE, comme la fonction phagocytaire "d'épuration". (WESLER et KANTOR 1966 - DOUGLAS et CROGAN 1970).

Il est cependant remarquables que cette "hypercoagulabilité potentielle" reste muette cliniquement : les thromboses et les embolies sont rares pendant la grossesse.

II - AU MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT

(Durant le travail et le post partum immédiat)

Contrairement aux données de RATNOFF et coll (1954) qui n'avaient pas mis en évidence de modification notable, on sait maintenant qu'il se produit des perturbations importantes du système coagulolytique, dont le type et l'

tensité sont telles qu'on ne les rencontre autrement "que dans la chirurgie extensive" (YGGE 1969).

A - La coagulation

Si les prélèvements effectués à différentes périodes du travail, donnent des valeurs contradictoires selon les auteurs, par contre, dans les quelques heures qui suivent l'accouchement, tous les résultats concordent ; il y a eu, à l'évidence, activation de la coagulation : on observe en effet une chute nette du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs (V - XI), tandis que les temps de HOWELL, temps de céphaline-kaolin, temps de QUICK sont allongés (NILSEN 1963 - NOSSEL 1966 - YGGE 1969).

B - Le système fibrinolytique

Les modifications sont plus nettes encore, et , peut-on dire, spectaculaires :

1 - Il y a en effet une brusque levée de l'inhibition de la lyse, dans le sang circulant ; elle revient à son niveau normal sans que se développe d'activité lytique systémique anormale :

RAINOFF et Coll (1954)

avaient déjà noté ce fait (c'était même pour eux "la seule modification décelable de la coagulation sanguine").

MARGULIS et Coll. 1954

Notèrent les premiers que cette réapparition de la lyse normale survenait très tôt, dans les 30 minutes qui suivent la délivrance. Ce que confirmèrent plus tard GILLMAN et Coll. (1959).

BIEZENSKI et MOORE (1958)

précisèrent que cette activité lytique post partum n'est pas anormale : c'est au contraire un retour au niveau physiologique chez la femme non enceinte : tombée on l'a vu à 12 % de la normale, enfin de grossesse, la lyse remonte à 79 % dans les 3 heures qui suivent l'accouchement.

SHAPER - Mc INTOSH et KYOBE (1966)

Ont repris ce problème en détail. De leur très belle étude , il ressort que :

- Le retour de la lyse à son niveau normal survient brusquement, dès que l'enfant est expulsé, avant que la délivrance ne soit faite, avant même que le cordon ne soit clampé ou sectionné.

- Il est suivi d'un "rebond" avec augmentation de l'activité lytique, qui peut durer 30 minutes. Après quoi tout revient au niveau normal de la femme non enceinte (un 2ème rebond transitoire est toutefois possible 12 à 24 heures après).

2 - L'exaltation de l'activité fibrinolytique par la stase veineuse, qui avait presque disparu pendant le 3ème trimestre de la grossesse, réapparait après l'accouchement. (SAMAMA)

3 - Il apparait des produits de dégradation de la fibrine

Tous les auteurs sont d'accord sur ce point, du moins ceux qui ont utilisé la technique sensible de MERSKEY. (MERSKEY - KLEINER-JOHNSON 1966) (STIEHM et CLATANOFF 1966 - WOOFIELD 1967 - BONNAR et coll. 1970 - STIEHM et coll 1970). Ils sont probablement responsables de l'allongement du temps de thrombine (selon le mécanisme décrit par FLECHTER et coll. 1962).

C - AU TOTAL

Tout ceci traduit à l'évidence la coagulation qui survient au niveau de la zone d'insertion placentaire, dans les vaisseaux maternels, oblitérés par la contraction utérine, et dans la cavité utérine elle-même.

Mais ce n'est pas là le seul phénomène : comme le prouve le fait que l'on trouve chez l'enfant des modifications du système de coagulation lyse indentiques à celles rencontrées chez sa mère, mais qu'il n'existe pas de

parallélisme (sur le plan quantitatif) entre les deux ; ceci est vrai notamment pour les PDF (STIEHM - CLATANOFF 1969) - en plus de la lyse secondaire à la coagulation utérine, ceux-ci traduisent certainement un certain degré de coagulation intravasculaire chez la mère, induite par exemple par le passage dans sa circulation de matériel ovulaire (débris trophoblastiques , hématies foetales, liquide amniotique).

111 - Le rôle de la coagulation dans l'hémostase utérine après la délivrance.

La délivrance s'accompagne normalement d'une perte sanguine qui peut atteindre 500 g. L'arrêt du saignement au niveau de la zone d'insertion placentaire, est dû à deux phénomènes : la rétraction utérine, et la coagulation sanguine.

A - La contraction utérine est nécessaire

Il y a bien longtemps que l'on connait les hémorragies de la délivrance par "inertie utérine". On sait qu'elles peuvent être gravissimes, voire mortelles, même si la coagulation sanguine est parfaitement normale.

Sur ce point, tous les auteurs sont d'accord : Résumant une opinion quasi universelle , LACOMME écrit que les ligatures vivantes de PINARD, jouent un rôle essentiel dans l'immédiat, dont l'action est ensuite complétée par la coagulation dans les vaisseaux (artères hélicines) oblitérés, lorsque, au bout de quelques heures, la contraction utérine se relâche quelque peu. Telle est aussi l'opinion d'auteurs qui se sont particulièrement attaqué à cette question, comme JEFFCOATE (dans de nombreuses publications), BASU , etc.

B - La coagulation est-elle utile ?

Il est permis de se poser cette question, car il est bien prouvé, que lorsque la contraction utérine est correcte, il n'y a pas d'hémorragie utérine, même en cas d'hypocoagulabilité intense ; ainsi :

1 - Le traitement anticoagulant per partum n'entraine pas d'hémorragie anormale de la délivrance.

C'est un fait maintenant bien établi, sur des observations multiples d'accouchement des femmes traitées par Héparine pour thrombose (ZILLIACUS 1961), ou par héparine (ou antivitamine K), pour toxémie gravidique (MAECK et ZILLIACUS 1948 - TURUNEN - KINUNEN 1947 - LOVSET et Coll 1957).

2 - Certaines femmes atteintes de diathèse hémorragique, se délivrent normalement, sans hémorragie :

Comme en témoignent les observations d'accouchement au cours :

- de purpura thrombopénique (alors que chez des malades l'épisiotomie entraine des hémorragies sévères : WATSON 1959)
- de maladie de von WILLEBRAND (ERICSSON 1960)

3 - Nous-même avons observé (cas N° 1)

Une malade atteinte d'afibrinogénémie quasi totale, présentant une diathèse hémorragique certaine (au moment de l'accouchement, elle saignait au niveau des points de piqure, avait des ecchymoses, un temps de saignement infini...) ceci malgré la perfusion de fibrinogène et de sang frais : la délivrance, suivie d'une excellente rétraction utérine sous ocytocique, ne fut pas hémorragique.

4 - Ce fait confirme les observations antérieures de PRITCHARD et BREKKEN (1967 et 1970).

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce problème. Disons ici que ces auteurs laissèrent accoucher sans traitement substitutif un certain nombre de femmes atteintes d'hypo ou d'incoagubilité sanguine par défibrination : ils n'observèrent d'hémorragie qu'en cas de plaie des parties molles - jamais ils n'eurent de saignement anormal au niveau de la zone d'insertion placentaire, après la délivrance.

C - La contraction utérine est donc nécessaire et suffisante pour assurer l'hémostase au niveau de la zone d'insertion utérine, après la délivrance.

Sous réserve , bien entendu, que l'insertion placentaire siège au niveau d'une zone accessible à cette contraction : tel n'est pas forcément le cas, et un placenta inséré par exemple sur le segment inférieur ou sur une cloison médiane , risque d'entrainer , c'est bien connu, des hémorragies de la délivrance (et ceci même si la coagulation est normale).

C H A P I T R E V

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES TROUBLES DE LA COAGULATION AU COURS DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE

A - ETUDE CLINIQUE

1 - Fréquence

Elle est très variable selon les statistiques. Mais tous les Auteurs s'accordent sur le fait qu'il s'agit d'accidents rares :

- PHILIPPS, sur 50.000 accouchements, au Columbia Medical Center de NEW YORK, les a rencontré dans 0,2 % des cas.

- J.H. RAVINA , dans sa thèse sur "hémorragies par troubles de la coagulation au cours de la grossesse", (à propos de 20 observations personnelles) note que : l'hématome rétroplacentaire est à l'origine de 45 % des cas , soit très loin en tête devant la seconde cause : la rétention d'oeuf mort (en particulier par incompatibilité Rh foeto-maternelle). Ensuite et beaucoup plus rarement, viennent l'embolie amniotique, les hémorragies de la délivrance par atonie utérine, par placenta praevia.

Au cours de l'HRP lui-même, la défibrination survient dans 9% des cas.

L'enquête statistique est compliquée par le fait que les defibrinations ne s'accompagnent pas forcément de troubles hémorragiques.

Ceux-ci surviennent dans à peine un quart des cas (BONNAR 1969).

Ce problème est discuté au chapitre 7.

11 - Circonstances d'apparition

a) Il s'agit presque toujours d'hématomes rétroplacentaires graves.

.Le plus souvent la gravité est immédiate.

- Douleurs abdominales , hypertonie utérine, altération de l'état général forment un ensemble d'emblée inquiétant avec lequel contraste la conservation de la tension artérielle, au moins au début.

. Parfois, il s'agit de formes moins dramatiques d'emblée,

- Mais que l'on a laissé évoluer et qui s'aggravent dans un délai de lheure à 6 heures.

. Il existe un parallélisme assez net avec les lésions anatomiques.

b) Le délai d'apparition des troubles de la coagulation

- WEINER, RAVINA, PRITCHARD, après d'autres, ont bien précisé les notions suivantes :

1 - Dans tous les cas, les troubles de la coagulation ne sont pas contemporains de l'accident initial.

Ils ne surviennent jamais avant, et ne s'observent pas immédiatement après (WEINER).

2 - Le délai d'apparition est variable

[illegible] clinique de l'HPP et la [illegible] inférieur à 6 heures. J.H. RAVINA précisait que dans sa ser[illegible]

"Les cas précoces correspondaient aux formes graves , d'emblée, sur le plan clinique. Les cas tardifs aux formes aggravées secondairement".

Il semble bien qu'effectivement "les hemorragies qui suivent facilitent l'apparition ou l'aggravation des troubles de la coagulation". (J.H. RAVINA). De leur longues série PRITCHARD et BREKKEN de semblables constatations tirent des conclusions identiques, en ajoutant toutefois que, après une évolution de 8 heures, s'il n'est survenu aucun trouble, on a plus guère de chance d'être inquiété de ce côté.

3 - Il est maintenant prouvé (WEINER) que l'hypofibrinogenemie s'aggrave tant que l'utérus n'est pas évacué. Cette évacuation réalisée, on observe alors une rapide remontée du fibrinogène (PRITCHARD);

III - Le tableau clinique

L'hemorragie locale peut le révéler :

- écoulement sanglant, vulvaire ;
- permanent,
- de sang peu ou pas coagulable.
- L'examen sous valves doit vérifier l'absence de lésion vulvo-vagino-cervicale.
- Classiquement, cette hemorragie est incontrôlable par les ocytociques, après évacuation utérine. Ce critère critères peut en fait être discuté (voir chapitre VI).

Elle est parfois associée à un syndrome hémorragique généralisé

- Ecchymoses extensives , "en carte de géographie".
- Hématomes aux points de piqûre .
- Epistaxis - Gingivorragies.

- voire hémorragie digestive , hématurie.

Les signes généraux

Ne sont pas strictement parallèles à l'hémorragie.

Ceci, on le verra, aura une grande importance dans la discussion pathogénique : malgré une perte volémique importante, comme peut en témoigner l'effondrement de la pression veineuse centrale, la tension reste souvent un certain temps dans les limites de la normale. Puis survient un collapsus brutal et difficile à compenser, et qui semble à son tour hors de proportion avec les pertes du moment.

B - ETUDE BIOLOGIQUE

A - LA COAGULATION

1 - Le fibrinogène

Tous les auteurs sont unanimes pour noter une baisse du fibrinogène au cours de l'HRP (ceci même en l'absence de toute diathèse hémorragique). Certains, comme HODGKINSON (dans la discussion de PRITCHARD et BREKKEN 1967) en font même un argument diagnostic important (dans tous les cas d'HRP que cet auteur a observé , il y avait une hypofibrinogénémie, plus ou moins importante , alors qu'elle manquait toujours en cas de placenta praevia).

Il est vrai que cette chute du fibrinogène (que VREKEN et MEER rencontrèrent également dans tous les cas d'HRP assez peu graves pour ne pas justifier de traitement substitutif, et dont ils suivirent l'évolution "naturelle"), que cette chute de fibrinogène peut être "masquée" par une élévation préalable de ce facteur (normale au cours de la grossesse, et souvent encore plus accentuée au cour de toxémie, à laquelle l'HRP est volontiers associé. C'est dire que défibrination

n'est nullement synonyme de fibrinopénie - celle-ci est même rare, on l'a vu.

PRITCHARD et BREKKEN (1967) ont précisé que le rythme de réparation de la défibrination est (en l'absence de tout traitement substitutif, évidemment) de 9 mg ± 4/100 ml et par heure.

2 - Les autres facteurs labiles de la coagulation diminuent dans des proportions variables. Ainsi en est-il pour :

- la prothrombine (HODGKINSON et coll 1954 ; RATNOF - ; INGRAM et coll 1960 etc...).
- Le facteur V (PAGE et coll 1951 ; NILSEN 1963 ; NIELSEN 1970).

3 - Le facteur V11 augmente (NILSEN 1963) , de même que le facteur 1X (BONNAR 1969)

4 - Les plaquettes diminuent
Tous les auteurs qui l'ont cherchée ont trouvé une thrombopénie.
BONNAR et coll (1969) notaient également une diminution de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes.

5 - Enfin, en employant un test d'activation de la thromboplastine ,
SKOJDT (1969) et NIELSEN (1970) montrèrent que, dans les cas d'HRP grave, il y a, dans le sang circulant, un facteur "procoagulant" capable d'activer la coagulation (sur sa nature et sa signification, cf infra).

Tout ceci prouve nettement une activation de la coagulation, à des degrés divers, mais sans préjuger de son siège, intra ou extravasculaire.

Nos trois observations vont dans le même sens.

B - La fibrinolyse

Le problème est encore mal éclairci.

1 - Un certain nombre d'auteurs ont découvert une fibrinolyse et en ont fait le mécanisme essentiel de la défibrination :

Nous avons revu leurs publications :

- MOLONEY - EGAN - GORMAN 1949
- L.L. PHILIPPS (1957 et 1962)

Se basent , pour affirmer la lyse, uniquement sur une diminution du plasminogène et une diminution des inhibiteurs de la lyse.

On sait que cela est insuffisant (cf Chap. III). Revenant sur leur publication antérieure, les auteurs notaient d'ailleurs, en 1952, que cette lyse "n'excluait pas une CIVD préalable, à laquelle elle pouvait être secondaire".

- KAESER 1957

A publié un cas d'HRP, mortel, avec incoagubilité totale et teste de Von Kaulla positif. Il concluait à la lyse systémique.

- LEWIS 1958 , dans sa publication intitulée "fibrinopénie fibrinolytique" ne trouve pourtant, dans

un cas d'HRP, qu'un seul échantillon de sang lysé anormalement durant toute l'évolution. Le tableau des données biologiques qui accompagne ce cas, avec notamment la thrombopénie élimine à l'évidence la lyse systemique primitive.
Elle rapporte d'autres cas d'HRP (sans les décrire) où la lyse a été mise en évidence sur le plasma dilué (ce qui , on le sait, diminue le taux des inhibiteurs).

- WEINER - REID et ROBY 1960

3 cas de lyse (caillot - sang dilué).

- BONNAR 1969

A publié le seul cas, qui, à notre connaissance, prouve irréfutablement une activation de la lyse sustémique : dans un cas d'hémorragie de la délivrance grave au cours d'un HRP, il a mis en évidence une diminution du plasminogène et une augmentation nette des activateurs du plasminogène et des PDF (200).

Les PDF augmentèrent considérablement après administration de fibrinogène.

2 - La plupart des auteurs ne trouvent pas de lyse systémique.

(SHARP et Coll 1958 - TIDEMAN 1966 - NILSEN 1963 - WILLOUGBY 1966 - MERSKEY 1967 - NIELSEN 1970).

3 - par contre, deux faits sont bien établis :
- La diminution du taux du plasminogène :
PHILIPPS 1957 - 1962
BONNAR 1969 - BASU 1970.

- l'apparition de produits de dégradation (BONNAR - 1969 - BASU 1970 - COOPLAND 1970 etc...)

Dans nos trois observations, il y avait des PDF.

4 - On peut donc en conclure, avec PAGE et COLL, SCHNEIDER, NILSEN etc, qu'il existe très vraisemblablement une fibrinolyse locale , secondaire, réactionnelle au processus de coagulation, et qu'elle peut, parfois, s'étendre et devenir décelable dans le sang circulant.

C - Le dépôt local de fibrine

Ce mécanisme simple de disparition de la fibrine avait déjà été proposé par DIECKMAN en 1936.

STOUFFER et ASHWORTH 1958

Dans 6 cas de défibrinations obstétricales (dont 5 HRP) sont frappés par l'abondance de la fibrine dans les espaces intervilleux. Ils remarquent que la quantité retrouvée localement correspond à la perte globale (dans un cas, ils en retrouvent 28 g) dans l'hématome rétroplacentaire.

PRITCHARD et WRIGHT 1 59

font les mêmes constatations, et retrouvent ainsi entre les 2/3 et les 3/4 du fibrinogène perdu.

NILSEN 1963

Dans une étude magistrale, reprend le problème en détail : dans 24 cas d'HRP, il mesure la fibrine retrouvée dans le caillot et les pertes sanguines. Il trouve des valeurs allant de 2 à 20 g.

Dans la plupart des cas, cela rendait compte des pertes en fibrinogène.

A noter, que NILSEN trouvait non seulement de la fibrine, mais aussi des hématies en grande quantité : il concluait à un dépôt local de fibrine et des éléments figurés du sang, et à un reflux de sérum.

CHAPITRE VI

LES DONNEES EXPERIMENTALES

Elles sont nombreuses et déjà fort anciennes. Nous ne résumerons que les principales, que l'on peut répartir en quatre groupes :

A - Les injections de thromboplastine reproduisant expérimentalement le processus de CIVD.

B - L'HRP expérimental

C - Les études de la coagulation après hémorragie provoquée

D - Les études de la coagulation après injection de serum (NILSEN) précédée ou non d'hémorragie.

A - LES INJECTIONS DE THROMBOPLASTINE

C'est WOOLRIDGE qui le premier, en 1886, injecta des extraits tissulaires pour étudier leur effet de choc. Il notait déjà qu'à dose suffisante, la mort survenait par coagulation intra-vasculaire, alors que des doses sublétales entrainaient au contraire une incoagubilité sanguine.

Ces expériences furent reprises par DOLD en 1911, avec les mêmes résultats.

En 1919, OBATA montra que les extraits aqueux de placenta , en perfusion intra-veineuse chez le lapin, entrainent d'abord une accélération de la coagulation, puis un allongement du temps de coagulation. A dose suffisante,

T A B L E A U 1

-:-:-:-:-:-:-:-:-

T I S S U S	THROMBOPLASTINE TISSULAIRE *
PLAQUETTES	0
URINES	TRACES
LIQUIDE AMNIOTIQUE	1
FOIE	10
MUSCLES SQUELETTIQUES	20
REIN	50
CERVEAU	50
POUMON	200
PLACENTA 1er trimestre 2ème trimestre	 2000 200
CADUQUE 1er trimestre à terme	 2000 1500

Unité : MLD (mid lethal dose) pour la souris (c'est-à-dire dose tuant la moitié des animaux (SCNEIDER 1947)

RICHESSE APPROXIMATIVE DES TISSUS

EN THROMBOPLASTINE

[illegible]

une coagulation intravasculaire se produit très vite (dans les 30 secondes). Si la dose est insuffisante, il se produit au contraite un "état réfractaire" avec incoagubilité sanguine ; MILLS (1921), SAKURAI (1929) ASTRUP et VOLKERT (1943) confirmèrent ces faits.

C'est SCHNEIDER (1946 - 1947) qui, reprenant les mêmes expériences, à partir d'extraits tissulaires de différents organes, montra que l'agent responsable des troubles est la thromboplastine, que sa concentration dans les différents organes est très variable, (tableau 1) et qu'elle agit en provoquant une coagulation intravasculaire disséminée. Les animaux gravides sont deux à trois fois plus sensibles au phénomène que les animaux non gravides. Chez tous, l'héparine a un effet protecteur.

Par ailleurs, il trouve également dans le serum un "pouvoir protecteur" (fait déjà noté par OBATA en 1919 et HAYASHI en 1923), pouvoir qu'il nomme "antithromboplastine" . Il note aussi, fait apparemment paradoxal, par rapport aux données précédentes, que cette activité inhibitrice [illegible] plus importante (2 ou 3 fois) dans le serum de l'animal gravide, par rapport au sérum d'animal non gravide.

THOMAS (1947) confirma tous ces faits.

FAGE, en 1948, fait les mêmes constatations. De plus, il fait disparaître la "période réfractaire" en administrant du fibrinogène, et [illegible]lut donc que celle-ci est dûe à l'hypo ou l'afibrinogénémie.

Poursuivant ses expériences, SCHNEIDER, met en évidence des [illegible] de fibrine dans les capilla[illegible] (1951) et note, [illegible] minute après injection intra-veineuse de thromboplastine, une augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Des doses létales entrainent la mort

dans un tableau de coeur pulmonaire aigu (1954) - (Tableau 2).

NILSEN (1963) reprend lui aussi les expériences de SCHNEIDER en injectant de la thromboplastine placentaire à des lapines. Son étude très complète, confirme les données antérieures.

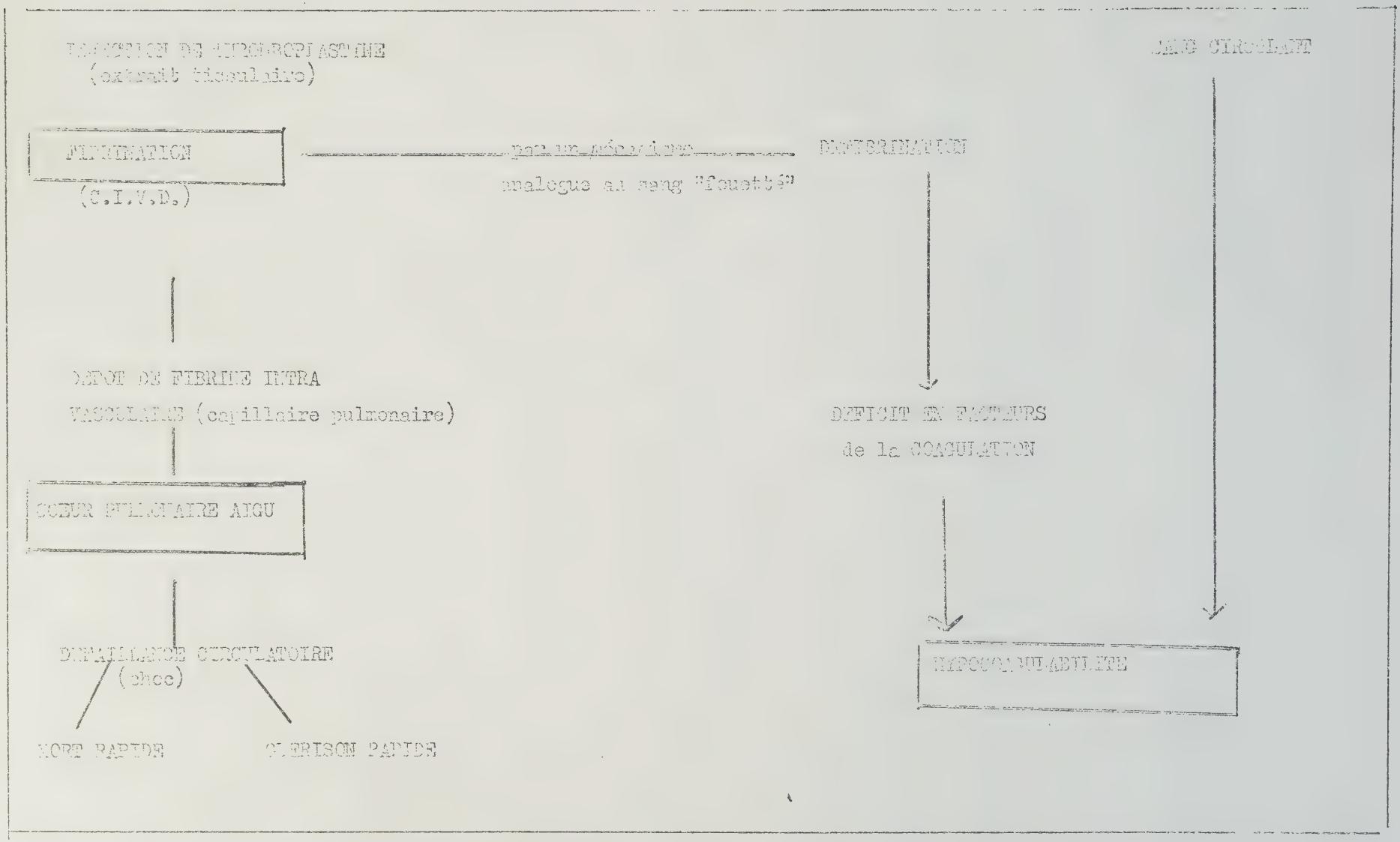
- Les injections de thromboplastine entrainent des modifications variables, sans rapport avec la dose. Dose efficace et dose létale sont très voisines.
- Sur le plan biologique, on observe :
  - Une baisse du fibrinogène : constante mais variable , en tout cas jamais complète ni extensive.
  - Une diminution nette des plaquettes.
  - Une diminution du facteur V.
  - Une augmentation du facteur VIII.
  - Une prothrombine stable ou légèrement diminuée.

Dans tous les cas, il y avait une fibrinolyse légère (méthode des plateaux de fibrine).

Enfin, en cas de mort, qui survient dans un tableau de coeur pulmonaire aigu, on retrouve effectivement de grandes quantités de fibrine dans les capillaires pulmonaires.

- En 1967, SCHNEIDER revint sur ce problème fondamental des troubles pulmonaires : il montra qu'il y avait une vasoconstriction transitoire au niveau des capillaires pulmonaires, qu'elle était dûe à une libération de sérotonine, et qu'elle entrainait un arrêt de la circulation pulmonaire avant même le dépôt de fibrine.

TABLEAU 2



[illegible]

LA COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION

B - L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE EXPERIMENTAL

La reproduction expérimentale de l'HRP est difficile : il faut se mettre en effet dans des situations assez éloignées de ce que l'on observe en clinique ; ce qui rend en plus, les résultats biologiques discutables, dans bien des cas.

On peut procéder :

1 - Par traumatisme direct

Comme le fit SCHNEIDER (1950) qui décolla mécaniquement le placenta.

Il observa des troubles de la coagulation, des lésions locales du foie et, à l'extrême, une oblitération des capillaires pulmonaires par de la fibrine, au sein de laquelle se trouvaient des débris cellulaires trophoblastiques.

Il est facile de contester ces expériences, où les lésions vasculaires locales, traumatiques n'ont sans doute pas grand chose de commun avec l'HRP humain. De plus, la placentation de la lapine est différente de celle de l'homme.

2 - Par ligature de la veine cave inférieure

Comme le firent :

- BARCROFT, HERKEL et HILL (1938) chez le lapin
- HOWART, GOOGSON et MENGERT (1953) chez le chien
- MENGERT-GOODSON-CAMPBELL et HAYNES (1953) chez l'homme (au cours de deux césariennes ils provoquèrent chaque fois un HRP par compression de la VCI.)

Toutes ces expériences sont basées sur les constatations de MORSE (1918) , selon lesquelles l'arrêt de la circulation veineuse utérine entraine un décollement placentaire, ont été reprises également en 1963 par NILSEN :

Expérimentant sur la lapine, il n'obtint pas chaque fois un HRP par clampage de la VCI. Mais les fois où l'expérience réussissait, l'HRP s'accompagnait toujours d'une hypofibrinogénémie, d'une chute des plaquettes, les autres facteurs de la coagulation subissant des modifications très variables.

C - LES TROUBLES DE LA COAGULATION INDUITS PAR LES HEMORRAGIES PROVOQUEES.

TURPINI et STEFANINI - 1959 - ont montré, qu'après hémorragie [illegible], on [illegible] voir apparaitre un syndrome biologique associant : hypofibrinogénémie, thrombopénie et diminution des autres facteurs, labiles de la coagulation. Des études microscopiques découvrirent dans les capillaires rénaux, pulmonaires et hématiques, des dépôts de fibrine, et, peut-être, de plaquettes.

NILSEN fit les mêmes constatations (sur la lapine) et nota, en plus, une fois, une élévation du facteur VII.

D - LES INJECTIONS DE SERUM

A - Chez l'animal

NILSEN a injecté du sérum après hémorragie externe : il nota une majoration des troubles observés après hémorragie externe : diminution [illegible] et de l'hématocrite : diminution légère des facteurs V et II. Ceci est probablement dû à l'hémodilution.

B - Chez l'homme

L'injection de sérum est sans risque ; après WESSLER, HARD et [illegible] (1955), (qui , avec du sérum contenant de grandes quantités de VII activé, n'obtenaient de thrombose que si le segment de veine était isolé et la circulation arrêtée). NILSEN a étudié l'effet du sérum chez deux volontaires : une fois l'injection fut faite isolément, l'autre fois elle fut précédée par une déflection sanguine. Dans les deux cas, il y eut chute temporaire du fibrinogène, des plaquettes , du facteur V, de l'hématocrite. Le taux de prothrombine ne fut pas altéré.

Tout ceci, encore, est , en moins accentué, assez comparable à ce que lon observe dans l'hématome rétro-placentaire. En remarquant toutefois que les modifications ici peu importantes, étaient induites par une hémorragie de 500 cc. Alors que dans l'hématome rétro-placentaire la perte sanguin peut atteindre 3 litres.

CHAPITRE VII

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DISCUSSION

CAUSES ET CONSEQUENCES DES DEFIBRINATIONS AU COURS DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE

La revue de la littérature parue depuis les travaux de DIECKMANN en 1936, confirme donc que l'hypofibrinogénémie est un symptôme biologique très fréquent au cours de l'HRP, et qu'elle est en tout cas présente lorsqu'il y a hémorragie de la délivrance. Ceci implique-t-il un rapport de cause à effet, autrement dit :

Quelle est la cause de la défibrination ?

La défibrination est-elle responsable d'hémorragies de la délivrance ?

1 - LES CAUSES DE L'HYPOFIBRINOGENEMIE

A - Jusqu'à présent, 3 théories ont été proposées pour l'expliquer :

- La fibrinolyse
- La coagulation intravasculaire
- Le dépôt local de fibrine dans l'hématome rétroplacentaire.

1 - LA FIBRINOLYSE

Dans cette théorie, qui fut soutenue par L.L. PHILIPPS, J. LEWIS etc..., l'activation de la lyse systémique entraine une destruction protéolytique du fibrinogène et de certains facteurs de la coagulation.

L'accord est à peu près unanime, actuellement, pour affirmer que la fibrinolyse n'est pas la cause principale de la défibrination au cours de l'HRP.

Ne l'ayant pas rencontré dans nos trois observations, et nous basant par ailleurs sur les données de la littérature, nous avons tendance, avec MILLOUGHBY (1966) à la considérer comme rare.

Mais on ne peut nier son rôle dans certains cas, comme celui rapporté par BONNAR (1969). Néanmoins, ces cas indiscutables sont exceptionnels : la plupart des cas publiés ne sont pas accompagnés, on l'a vu, d'une augmentation de la plasmine libre, ou d'une augmentation des activateurs.

Par contre, l'existence d'une diminution du plasminogène, d'une apparition parfois importante de produits de dégradation de la fibrine (comme dans nos trois cas qui coincident avec les données de tous les auteurs modernes), sont remarquables. En présence d'une activité lytique systémique, diminuée, l'augmentation des PDF suggère que ceux-ci sont dû à une lyse de la fibrine plutôt que du fibrinogène.

Tout ceci cadre bien avec une lyse locale et secondaire a une coagulation (localisée ou disséminée).

Cette lyse locale peut être dûe au dépôt de la fibrine dans certains organes privilégiés riches en activateurs (foie - rein - poumons). Mais d'autres mécanismes peuvent intervenir : qui la rendent possible n'importe où :

absorption des activateurs du plasminogène sur la fibrine (SHERRY), ou libération des activateurs par l'endothélium sous-jacent , TODD, WARREN, cités par PECHET 1965.

Le phénomène est cependant loin d'être éclairci. Il est surprenant, en particulier, que l'on ne retrouve jamais ces activateurs dans le sang circulant.

II - LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE (CIVD) - Théorie de SCHNEIDER.

1 - La base de cette théorie

est la découverte, par SCHNEIDER en 1951, de dépôts de fibrine dans les capillaires pulmonaires d'une femme enceinte morte d'un HRP avec troubles de la coagulation et diathèse hémorragique.

Ceci n'était pas nouveau : dès la fin du siècle dernier, SCHMORL (1893) notait que l'on trouvait souvent des thrombi de fibrine dans les capillaires glomérulaires, ainsi que dans les artérioles et les veinules, au niveau des reins des femmes enceintes mortes d'éclampsie. Il en tirait la conclusion que l'éclampsie était une "intoxication" avec une substance procoagulante (1902).

En fait, ce n'est qu'en 1948 que FULTON et PAGE firent, les premiers, la relation entre les dépôts rénaux de fibrine, l'hypofibrinogénémie, et les troubles de la coagulation, l'ensemble témoignant d'une C.I.V.D.

En 1951, les mêmes auteurs, sur des données anatomiques, biologiques et expérimentales, précisèrent le mécanisme des troubles de la coagulation au cours de l'HRP : Selon eux il y aurait C.I.V.D. induite par le passage de thromboplastine placentaire dans le sang maternel.

Mc KAY et Coll. (1953), HARDAWAY et Mc KAY (1957), et surtout SCHNEIDER, dans ses nombreuses publications, (consacrées spécialement au problème de l'HRP), développèrent cette théorie, au point que pour beaucoup "l'HRP est le modèle clinique de CIVD" (STEICHELE 1969).

On découvrit plus tard que ce mécanisme expliquait peut-être encore d'autres défibrinations obstétricales, comme celles de l'embolie amniotique décrite par STEINER et LUSBAUGH, de la rétention d'oeuf mort (WEINER et Coll.), de l'avortement septique (CONLEY et Coll.).

Tous ces accidents furent appelés "complications thromboplastiques de la grossesse".

2 - SCHNEIDER a récemment (1969) fait le point de la question

En exposant à nouveau l'état actuel de "sa" théorie.

a) Il existe plusieurs sortes de CIVD

- La "vraie" CIVD.

C'est-à-dire la "fibrination", ou transformation du fibrinogène en fibrine dans le sang circulant, déclenchée par l'activation extrinsèque (thromboplastinoformation extrinsèque) de la coagulation.

Elle entraine un dépôt de fibrine dans les capillaires pulmonaires.

La CIVD de l'HRP appartient à ce type.

- Des états similaires de coagulation-lyse

Que HARDAWAY et Mc KAY ont également appelé CIVD, mais qui correspondent en fait à tout autre chose : ce sont des coagulations locales, en foyers, qui peuvent être disséminées, mais sans que la coagulation, bien

qu'intra-vasculaire, ne se fasse vraiment dans le sang circulant.

Cette coagulation localisée, disséminée, est dûe à l'activation du système intrinsèque (facteur XII, plaquettes, etc...) (Cf. Chap. III et tableau N° 5).

b - Au cours de l'hématome rétroplacentaire, les deux processus peuvent intervenir :

- Le processus de fibrination-lyse

Il est explosif et dure quelques minutes.

Il est déclenché par l'activation extrinsèque de la coagulation.

Il peut amener à un état de coagulopathie de consommation (encore qu'en fait le phénomène semble se limiter de lui-même chez l'animal).

- La stase périphérique avec processus de coagulation-lyse

Elle coïncide avec le choc, peut durer plusieurs heures, et amène à un état de diathèse hémorragique.

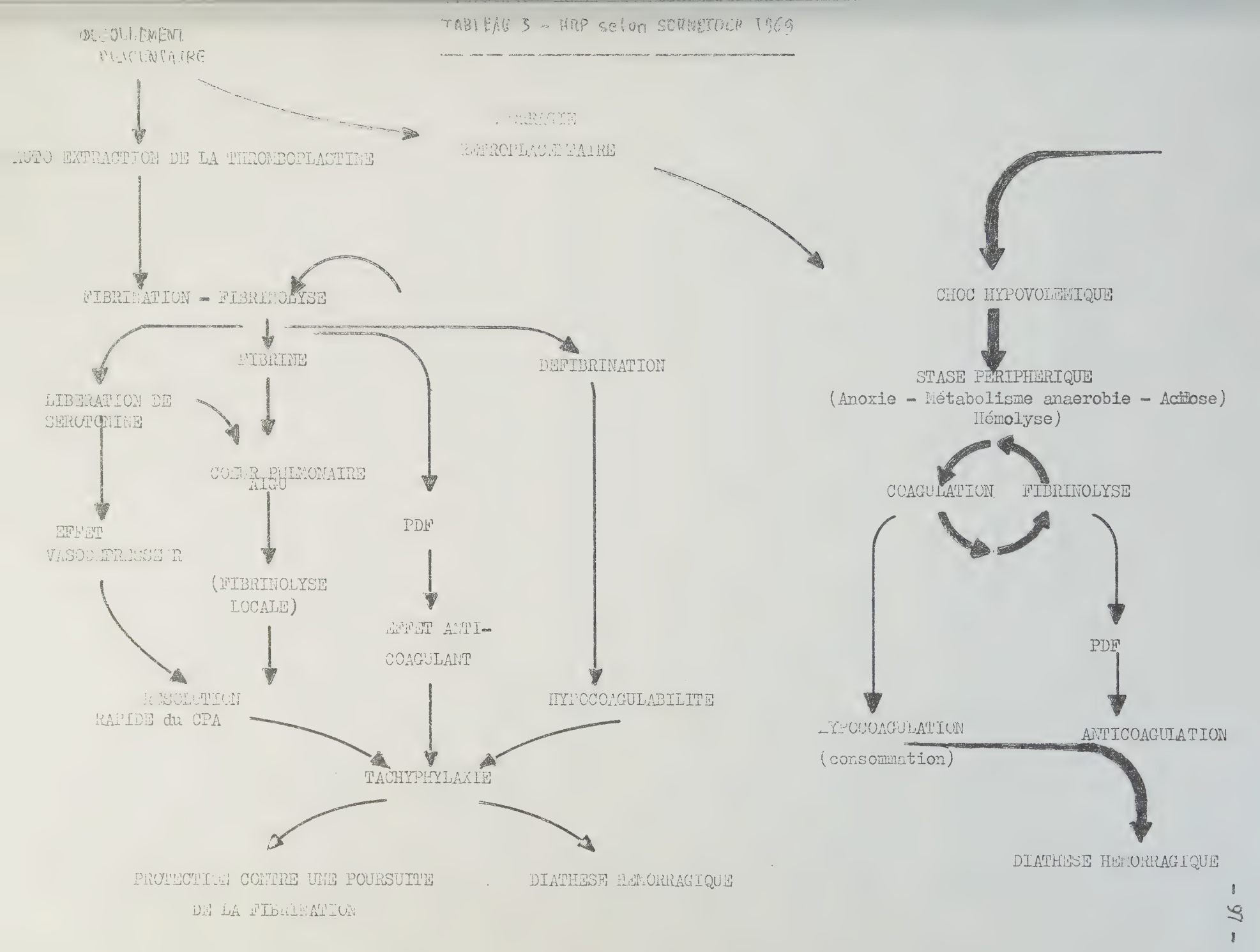
c - Finalement, le mécanisme de la défibrination au cours de l'HRP, selon SCHNEIDER.

est le suivant :

. il y a "autoextraction" de la thromboplastine déciduale et placentaire par l'organisme maternel : il y a des passages "macroscopiques" de matériel ovulaire au niveau de déchirures des membranes basales. Il y a des passages "microscopiques" au niveau des hématomes intra-déciduaux.

. La thromboplastine, arrivant dans la circulation maternelle, déclenche une fibrination dans le sang circulant. Il en résulte un tableau de cœur pulmonaire aigu par dépôts de fibrine dans les capillaires pulmonaires.

TABLEAU 3 - HRP selon SCHNEIDER 1969



le phénomène étant favorisé par une intense vasoconstriction pulmonaire due à la sérotonine libérée par les plaquettes.

Mais tout ceci est transitoire : la fibrinolyse locale intense et l'effet vaso-presseur général de la sérotonine, contre balançant le choc, aboutissent à une rapide "restitutio ad integrum".

Cette évolution, suraigue, transitoire et réversible de l'obstruction pulmonaire contraste donc avec ce que l'on observe dans l'embolie amniotique. C'est que, dans cette dernière, le primum movens n'est pas une CIVD, mais l'obstruction artérielle pulmonaire par des débris divers, ce qui entraine une coagulation locale. Le coeur pulmonaire est patent, (cliniquement, électriquement et radiologiquement), il entraine un effondrement du débit cardiaque, un choc sans hypovolémie ("choc obstétrical") et une CIVD secondaire.

STEINER et LUSBAUGH, qui ont décrit le phénomène, n'ont d'ailleurs pas découvert de fibrine dans les capillaires pulmonaires.

. L'hémorragie rétroplacentaire, peut (comme toutes les autres hémorragies obstétricales) entrainer un "choc hypovolémique" facteur (selon HARDAWAY) de coagulation IV et de lyse. Ce qui majore le déficit en facteurs de la coagulation.

. L'hypo ou l'incoagubilité induites par ces phénomènes, relève à la fois du déficit en facteurs de la coagulation et de l'effet anticoagulant des produits de dégradation de la fibrine. Elle est à la fois utile et dangereuse :

Utile, car réalisant un véritable état de tachyphyllaxie, s'opposant à la poursuite de la CIVD.

Dangereuse, car entrainant une diathèse hémorragique.

3 - DISCUSSION

a- La théorie de SCHNEIDER ne cadre pas exactement avec toutes les données anatomiques, cliniques biologiques.

- Sur le plan anatomique

. La découverte de SCHNEIDER est, depuis 1951, restée isolée , du moins à notre connaissance. Mc KAY, en particulier (1953) n'a pas retrouvé de fibrine dans les capillaires pulmonaires de 7 hématomes rétro-placentaires qu'il a pu vérifier. Il en trouvait par contre dans le foie, la rate, les reins.

. Il faut insister ici, encore, sur la valeur et la signification très différente de ces dépôts de fibrine selon leur localisation :

- Dans l'hypothèse de SCHNEIDER, et les expériences de CIVD induites par la thromboplastine (ou la thrombine), le matériel procoagulant est injecté par voie veineuse, et les dépôts de fibrine siègeront au niveau de la petite circulation surtout, ainsi qu'autour des veines centrolubulaire du foie et des sinusoïdes de la rate. Il s'ensuit un coeur pulmonaire aigu et une augmentation de la pression veineuse centrale. La porte d'entrée (en même temps que la quantité et l'activité de la substance procoagulante), a le rôle essentiel dans la relative localisation du phénomène, par ailleurs brutal et transitoire.

- Dans la réaction généralisée de SCHWARTZMANN (induite par l'endotoxine) comme dans les cas d'HRP nécropsiés, les dépôts fibrineux siègent au contraite au niveau de la grande circulation. On

a vu, (avec SCHNEIDER lui-même) que cela correspond à des phénomènes physiopathologiques très différents. Mc KAY d'ailleurs , étudiant la CIVD chronique de la prééclampsie (1969) interprète l'obstruction glomérulaire non comme une coagulation locale, mais comme une conséquence de la filtration glomérulaire : au cours de celle-ci, les complexes de monomères de fibrine et de fibrinogène se déposent sur la basale glomérulaire. Les cellules endothéliales phagocytent ces éléments, elles augmentent de volume, ce qui entraine l'oblitération de la lumière capillaire.

. La localisation pulmonaire des dépôts de fibrine est donc bien le problème essentiel dans la discussion de la théorie de SCHNEIDER. Pour expliquer leur rareté, tous les tenants de cette théorie (avec SCHNEIDER lui-même), incriminent la fibrinolyse locale. Sa réalité ne fait pas de doute ; mais il est difficilement croyable que des quantités de fibrine aussi importante que celles qui doivent correspondre aux pertes de fibrinogène puissent disparaitre sans laisser de trace, surtout dans les cas rapidements mortels. On devrait, au moins de temps en temps, les retrouver - Ce qui n'est pas le cas.

Une explication plus subtile est avancée par Mc KAY - WONG et GATTON (1960) : ils ont en effet remarqué (mais sans l'expliquer) que l'état de gravidité influe beaucoup sur la répartition de la fibrine au cours de la CIVD par endotoxine. Ainsi, une injection d'endotoxine à une rate non gravide provoque des dépôts fibrineux pulmonaires, péri centrolobulaire dans le foie, et dans la pulpe rouge de la rate ; reins et surrénales sont indemmes.

Chez la rate gravide, le même protocole expérimental donne un résultat tout différent : les organes atteints sont cette fois le rein et la surrénale. En même temps , au niveau du foie, les

dépôts ne sont plus centrolobulaires, mais péri-portaux, près des artérioles hépatiques ; et au niveau de la rate, ils se déplacent de la pulpe rouge vers les corpuscules de Malpighi.

Bref, tout semble se passer cette fois au niveau de la grande ciculation (malgré la porte d'entrée veineuse habituelle). Ce qui correspondrait bien aux découvertes anatomo-pathologiques de Mc KAY et Coll (1953).

L'explication de cette nouvelle répartition des thrombi, induite par la gravidité, est encore inconnue. Il est possible qu'interviennent des facteurs hormonaux (hyperaldostéronisme et augmentation de l'ACTH pendant la grossesse), de même que l'inhibition locale de la lyse.

Mais, outre que tout cela demande confirmation, on peut remarquer que hématome rétroplacentaire et injection d'endotoxine sont des phénomènes sensiblement différents, et que des mécanismes aussi complexes ne sont pas forcément extrapolables du rat à l'homme.

B - Sur le plan clinique

L'absence, ou du moins l'extrême rareté du coeur pulmonaire aigu est sans doute l'un des principaux arguments qui s'opposent à la théorie de SCHNEIDER. Certes, celui-ci l'affirme "transitoire et résolutif". Il n'en reste pas moins que, comme ci-dessus en anatomopathologie, on se heurte à un problème quantitatif : on ne peut imaginer qu'un dépôt fibrineux de cette importancepuisse passer inapperçu. Il devrait de plus s'accompagner d'une augmentation de la pression veineuse centrale.

Or, l'étude rétrospective des observations d'HRP ne retrouve pas ce tableau de C.P.A. , et depuis que l'on sait prendre la P.V.C., son

étude dans l'HRP l'a toujours montrée abaissée. O'DRISCOLL et Mc CARTHY, 1966, MUL-DOON 1969 , BONNAR et JEFFCOATE 1969 ... GOLDITCH - BOYCE 1970).

De même, l'étude de formes mortelles publiées révèlent que jamais la mort n'est survenue dans un tableau de blocage pulmonaire, mais dans un tableau de choc hémorragique (pour les morts précoces) ou d'anurie (pour les morts secondaires).

Cependant, l'apparition d'un CPA avec augmentation de la PVC est possible : nous en avons observé un cas (N° 3). Sa durée fut très brève.

- Sur le plan biologique enfin

La brutalité du phénomène de coagulation induite par de la thromboplastine circulante fait qu'il est très transitoire. Ceci cadre mal avec la défibrination progressive de l'HRP. On pourrait certes imaginer que de petites quantités de thromboplastine sont libérées continuellement dans la circulation maternelle. Mais l'absence de CPA et l'innocuité des perfusions de fibrinogène (PRITCHARD et BREKKEN - SOULIER - WILLOUGHBY), bien qu'elle soit suivie d'une augmentation des PDF, militent contre cette hypothèse.

Il en va de même d'un dernier argument, celui-là expérimental : les injections de broyats placentaires nécessitent, pour reproduire le syndrome clinique et biologique de l'HRP, des doses sans commune mesure avec ce qui peut se passer en clinique (RATNOFF et CONLEY 1951).

b) Elle n'est cependant pas inexacte, car elle rend compte d'un certain nombre de faits :

Outre le cas princeps et indiscutable de SCHNEIDER ;

Il est probable qu'au cours de certains HRP reproduise effectivement une irruption de thromboplastine déciduale avec CPA. Notre

observation N° 3 en fait foi. Mais ce tableau, et donc ce mécanisme, sont exceptionnels. Surtout, c'est un phénomène explosif, brutal, transitoire, et qui, quantitativement, n'explique pas vraiment la défibrination (On peut d'ailleurs le reproduire expérimentalement sans diminution notable du fibrinogène).

C - Mais il se développe sûrement un processus de CIVD différent, et bien plus fréquent que celui décrit par SCHNEIDER :

L'existence d'une activité procagulante dans le sang circulant (SKOJDT 1967), la positivité du test à l'alcool (nos trois observations), l'existence de dépôts de fibrine dans les reins en l'absence de choc et d'hypovolémie (Observation 3) doivent bien en effet recevoir une explication.

Ce ne peut être la thromboplastine elle-même : celle-ci est en effet consommée quasiment "sur place" (au niveau de son lieu d'injection comme le prouvent les expériences animales : d'ALBRECHTSEN et BRAKMAN (cités par SKOJDT 1967) qui, après l'avoir injectée dans une veine fémorale, ne la retrouvent pas dans le sang carotidien).

C'est par contre, probablement un effet du "sérum activé" (comme le démontrèrent WESSLER et Coll. 1955), sérum pouvant provenir soit d'une CIVD type SCHNEIDER, soit de l'HRP lui-même (cf. infra).

Le sérum introduit donc une "activité procoagulante" dans le sang circulant.

Elle peut jouer :

- soit dans la circulation même, (dans les gros vaisseaux) réalisant en somme une vraie défibrination ; le rein balaye la fibrine

et les complexes de monomètes ainsi formés. Il peut se produire ainsi un "engorgementglomérulaire" aboutissant à une insuffisance rénale aigue transitoire.

- Soit localement au niveau descapillaires, donnant des thromboses disséminées dans certains nombres d'organes "cibles", en particulier le rein : cette action procoagulante est alors favorisée par le ralentissement circulatoire , conséquence de l'hypovolémie (choc hémorragique) ou de la défaillance cardiaque (CPA, si le processus initial est celui de SCHNEIDER). L'inhibition gravidique, qui s'oppose normalement à ces dépôts de fibrine en les détruisant rapidement (BELLER , MITCHELL et GORSTEN 1967), et surtout de la lyse rénale (EPSTEIN et coll 1968) joue également dans le même sens. Finalement, il se développe un tableau qui rappelle celui de la réaction généralisée de SCHWARTZMANN, et qui est effectivement la résultante d'une CIVD au sens où l'entendaient Mc KAY et HARDAWAY, c'est-à-dire d'une activation de la thromboplastinofibrination intrinsèque (voir schéma page). Tout ceci consomme peu de fibrinogène.

111 - LA CONSOMMATION LOCALE DE FIBRINOGENE PAR TRANSFORMATION EN FIBRINE AU NIVEAU DE L'HRP. (théorie de NILSEN).

1 - C'était l'hypothèse initiale de DIECKMAN (1936). Après une période d'oubli, elle fut remise à l'honneur :

par STOUFFER et ASHWORTH en 1958, qui, en étudiant 6 cas d'HRP avec hypofibrinogénémie, ont été frappés par l'énorme quantité de fibrine déposée dans les espaces intervilleuse. Les différentes parties de l'hématome étaient de richesse très variable en fibrine. Certaines zones du caillot n'étaient que de la fibrine pure.

Les quantités trouvées, (dans un cas : 28 g) correspondent bien aux pertes subies par les patientes.

FRITCHARD et WRIGHT en 1959, font les mêmes constatations.

NIELSEN enfin (1963), reprend complètement l'étude de ce problème. En mesurant systématiquement la fibrîne retrouvée dans l'hématome rétro-placentaire et celle perdue dans les hémorragies, il retrouve, on l'a vu, dans la majorité des cas, la quasi totalité des pertes correspondantes.

Il se propose alors l'explication suivante : la coagulation locale de l'HRP peut être accélére par la thromboplastine placentaire ou déciduale, entraine la formation d'un caillot, consommant le fibrinogène et les facteurs labiles de la coagulation, en proportion relative à l'importance du décollement.

La rétraction du caillot libère du sérum qui regagne la circulation maternelle. Ce sérum est riche en un certain nombre de facteurs activés (entre autres le V111, que NIELSEN trouve augmenté dans l'HRP). Il s'ensuit un phénomène d'hémodilution, et peut être un certain degré de CIVD (que NIELSEN n'avait pas noté) et de lyse secondaire.

L'hémodilution peut ressortir encore d'un autre mécanisme : en cas de soustraction importante de sang, les capillaires , au sein d'un tissu hyperhydraté (notamment chezlestoxémiques) sont sans doute le siège d'un abondant passage d'eau en provenance du secteur extracellulaire, passage sûrement plus rapide et plus facile que celui du fibrinogène dans l'autre sens. Pour reprendre avec NIELSEN l'image de FULTON et PAGE : si chaque unité de capillaire ne reçoit ne serait-ce qu'une goutte d'eau en 1 heure, l'ensemble du secteur plasmatique augmentera dans le même temps de 3 litres.

2 - Cette hypothèse de NIELSEN a été contestée récemment par PRITCHARD et BREKKEN (1967) qui, revenant sur leurs premières idées, dénient au dépôt rétroplacentaire toute responsabilité dans l'hypofibrinogénémie. Ils se basent , pour cela, sur le fait que la mesure, dans leur 141 cas, de la fibrine et de l'hémoglobine dans les caillots et les pertes, montrent que ces deux valeurs croissent parallèlement, que leur rapport reste constant, bref que la fibrine trouvée ne correspond ni à plus ni à moins qu'à l'hémorragie, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de dépôt local avec réinjection de sérum et d'hématies dansla circulation. En somme il n'y a pas de : "pompe à fibrine" dans l'utérus au niveau de l'HRP.

Mais il manque , dans l'observation de PRITCHARD, les doses exactes de fibrine trouvées, et surtout leur rapport avec l'hypofibrinogénémie. Que les hématies, emprisonnées dans le caillot, ne reviennent pas (ou en petit nombre) dans la circulation maternelle, c'était déjà un argument de NIELSEN, qui trouvait que la CIVD expliquait mal l'anémie.

Cependant, pour séduisante qu'elle soit dans sa simplicité ; l'hypothèse de NIELSEN n'explique pas tout ; notamment pas les lésions viscérales rencontrées dans l'HRP, surtout les lésions rénales, les plus fréquentes d'entre elles.

B - NOTRE OPINION PERSONNELLE

Sur les données qui précèdent, et nos observations, nous pensonsque la défibrination au cours des HRP résulte finalement de plusieurs phénomènes ; au départ indépendants, ils peuvent s'intriquer aboutissant finalement à une situation complexe, que l'on peut schématiser ainsi :

1 - La coagulation locale, au niveau de la loge inter utéro placentaire néoformée,

consomme une grande quantité de fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation. Induite et accélérée par la rencotre du sang maternel épanché et de la thromboplastine déciduale, son rôle est prépondérant dans la genèse de l'hypofibrinogénémie.

2 - Au bout de quelques minutes commence la rétraction du caillot rétroplacentaire.

Emprisonnant les hématies, il libère du sérum riche en facteurs de la coagulation activés.

Ce sérum s'écoule parfois à l'extérieur de l'utérus (avec une abondance telle qu'il arrive, selon SCHNEIDER, qu'on le confonde avec le liquide amniotique et que l'on croie, à tort, à une rupture de la poche des eaux).

Mais surtout, il peut être réinjecté dans la circulation veineuse maternelle : celle-ci arrêtée au niveau de l'utérus au moment de l'hypertonie du début de l'HRP, reprend bientôt dès que le travail se met en route : le serum reflue dans les brèches vasculaires béantes.

3 - Conséquence de l'hémorragie intra-utérine : une hémodilutio secondaire survient rapidement :

par plusieurs mécanismes

- Le reflux du sérum à partir de l'hématome,
- l'intravasation de liquide à partir du secteur extra-vasculaire, facilité par l'hyperhydratation gravidique (surtout en cas de toxémie).

Cette hémodilution masque une partie des signes cliniques de l'hémorragie et majore le déficit en facteurs de la coagulation.

4 - L'irruption, dans la circulation maternelle, de sérum venant de l'HRP.

entraine des modifications de la coagulation :

- par sa richesse en facteurs activés, peut-être aussi parce qu'il contient un peu de thromboplastine déciduale non utilisée localement il peut déclencher une coagulation intravasculaire. Mais celle-ci, dûe essentiellement à "l'effet sérum", correspond en fait à une activation de la thromboplastinoformation intrinsèque. Il s'agit, non d'une fibrination dans le sang circulant, mais de multiples foyers de thromboses, disséminés dans de nombreux organes , en particulier le rein. L'inhibition gravidique de la lyse, générale et locale, favorise encore leur apparition, de même que le ralentissement circulatoire dû au choc hypovolémique.

5 - La diathèse hémorragique

L'hypo ou l'incoagulabilité du sang circulant résulte à la fois :

a - du déficit en facteurs de la coagulation

Essentiellement dû à la consommation locale au niveau de l'HRP.

Majoré par l'hémodilution

Mais où la CIVD n'intervient que pour une très faible part.

B - D e la présence d'anticoagulants circulants

Ce sont les produits de dégradation de la fibrine

résultant de la lyse locale, au niveau de l'HRP surtout, mais aussi des capillaires rénaux et autres (quoique inhibée, la lyse ne disparait pas complètement). (cf. Infra).

6 - Les dépots de fibrine dans les glomérules rénaux sont bien dûs à une CIVD, mais qui relève de plusieurs mécanismes. Par ordre d'importance :

L'hypovolémie avec choc, ralentissement circulatoire, viênt loin en tête. La preuve irréfutable en est apportée, nous semble-t-il , par la corrélation très exacte qui existe entre l'hypovolémie la rapidité et l'abondance du traitement substitutif , par les transfusions, et la survenue de l'insuffisance rénale : celle-ci apparait chaque fois qu'il y a eu retard ou insuffisance dans la correction de l'hypovolémie. A l'opposé, tous les auteurs sont d'accord pour noter que les transfusions précoces et abondantes préviennent l'oligoanurie dans la majorité des cas.

. La CIVD dûe au sérum nous semble ici un phénomène certes favorisant, mais, en pratique, très contingent. La meilleure preuve en est sans doute (outre les données hémodynamiques précédentes) , l'innocuité des perfusions de fibrinogène, maintenant bien établies, même en l'absence d'héparinothérapie de "couverture". (sur ces données thérapeutiques , voir chapitre VIII).

7 - Dans certains cas exceptionnels peuvent occuper le premier plan :

a - une CIVD anthentique (selon SCHNEIDER)

Avec cœur pulmonaire aigu, augmentation de la pression veineuse centrale etc.. (voir notre 3ème observation). Mais surtout

tout se déroule alors très rapidement et tous les signes sont transitoires, à moins que la mort ne surviennent dans un tableau de défaillance cardiaque droite. Sans doute des facteurs locaux interviennent ils dans cet accident, expliquant qu'une quantité importante de thromboplastine puisse déborder du caillot rétroplacentaire et atteindre la circulation maternelle.

b - Une CIVD par effet de sérum

expliquant l'apparition d'une anurie isolée, sans choc (cas N° 3 également). Là encore, des phénomènes locaux interviennent sans doute pour produire un passage très abondant de serum hyperactivé.

c - Une fibrinolyse systémique

(Comme dans le cas rapporté par BONNAR) sans doute par activation excessive de la lyse réactionnelle qui ainsi "dépasse son but" de protection et devient, en elle-même, facteur de défibrination.

B - L'HYPOFIBRINOGENEMIE EST - ELLE LA CAUSE DES HEMORRAGIESDE LA DELIVRANCE AU COURS DES HRP ?

1 - L'hémorragie n'est pas la règle au coursdes HRP avec troubles de la coagulation

Elles sont même plutôt rares, comme toutes les statistiques en font foi :

BIEZENSKI et MOORE ne la rencontrent que dans 5 % des cas sévères.

RAVINA n'en trouve que 9%

NIELSEN, sur 46 HRP, trouve une hypofibrinogénémie dans les 3/4 des cas, mais aucune de ses malades, (même celles avec fibrinogène

< 100 mg /100 ml) n'a souffert d'hémorragie. Il est vrainqu'elles furent toutes transfusées d'emblée.

BASU (1970) sur la plus importante des statistiques publiées (322 HRP avec mort foetale) trouve 71 hypofibrinogénémies graves, et 18 hémorragies de la délivrance. De même, BONNAR (1969) (hémorragies avec trouble de la coagulation : 24 % des cas d'HRP) - hémorragie de la délivrance sans trouble de la coagulation : 17 %).

Autrement dit, plus de 70 à 75 % des cas d'HRP avec hypofibrinogénémie importante ne saignot pas anormalement.

2 - Mais l'hypofibrinogénémie est-elle seule en cause ?

a - Soit quantitatifs

Il faut un déficit en fibrinogène suffisamment intense pour qu'apparaisse un trouble de la coagulation. Ceci est vrai pour tous les facteurs. On estime qu'une hypocoagulabilité peut se manifester si :

Le fibrinogène est inférieur à 100 mg /100 ml.
Les plaquettes inférieures à 100.000.
Complexe prothrombique et facteur VIII inférieurs à 40%.

Les marges de sécurité sont donc grandes , et des anomalies marquées de la coagulation ne sont pas forcément synonyme d'hémorragie. La femme enceinte n'échappe pas à cette règle, comme en temoignent les observations de REID et CHAN (1968) : chez 5 femmes enceintes mordues par des vipères (Malayan pit viper), une hypofibrinogénémie très sévère se développa, qui n'entraina pas d'hémorragie. On sait que ce venin entraine une hypofibrinogénémie sans toucher aux autres facteurs

de la coagulation.

b - Soit qualitatifs

Ces déficits peuvent entrainer des troubles plus rapidement s'ils sont associés que s'ils sont isolés : à taux égal, un déficit en fibrinogène est plus grave, s'il est accompagné d'une thrombopénie etc...

Dans les syndromes de défibrinations obstétricales comme l'HRP, l'hypofibrinogénémie a donc moins d'importance en elle-même que son association à d'autres déficits ou à la présence d'anticoagulants circulants, notamment d'antithrombine.

Dès 1956, JEFFCOATE avait publié deux observations d'HRP avec défibrination ou le sang, incoagulable par la thrombine au moment des prélèvements, le redevenait au bout de 24 heures d'incubation à 37° montrant alors une quantité normale de fibrinogène. Il se demandait qu'elle était la genèse de cette "résistance du fibrinogène à la thrombine.

INGRAM rapportait en 1960 de semblables observations.

Les travaux de KOPEC, KOWALSKI et STACHVRSKA (1960) , de FLECHTER, ALKJAERSIG et SHERRY (1962) , de KOWALSKI et coll (1968) ont apporté la réponse à cette question : ce sont les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, dont la demie vie est de 9 heures, qui sont responsables, surtout ceux du début de la digestion protéolytique. Ils ont une action anticoagulante complexe, intérférant à la fois dans la réaction fibrinogène -thrombine, et dans la polymérisation de la fibrine.

In vitro, les FDP bloquent aussi l'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes (KOWALSKI et Coll , 1964 - WILSON et coll 1968 -

BONNAR et coll 1969 ainsi que COOPLAND 1967 ont montré que le test d'agrégabilité des plaquettes induites par l'ADP, normalement positif au cours de la grossesse est perturbé au coursdes HRP lorsqu'on trouve des PDF circulant.

De même, ils ont montré une diminution de l'adhésivité des plaquettes (normalement augmentées en cours de grossesse : SALZMAN).

Ces produits de dégradation, qui jouent dans doute un rôle favorable au cours de la CIV en s'opposant à l'oblitération des capillaires par la fibrine, peuvent aussi devenir néfastes en induisant un état hémorragique.

De plus, ils peuvent géner l'exploration de la coagulation et faire croire à tort à la lyse devant un caillot petit, friable, caché au sein des hématies.

D'où viennent ces PDF que l'on trouve fréquemment en abondance ?

A première vue, de l'HRP lui-même, d'autant que l'on sait le placenta riche en activateurs de la lyse. BASU avait apporté (1970) d'excellents arguments dans ce sens, en montrant une corrélation nette entre l'importance de l'HRP et le taux des PDF dans le sang :

- cas moyen : 75 /ml en moyenne
- cas grave (avec gros caillot ou réparation complète : 164 /ml en moyenne.

Il pensait même que l'oeuf vivant avait un rôle dans leur élimination :

- Dans les cas où le décollement placentaire était incomplet, et le placenta restait vivant, le PDF n'augmentait qu'après la délivrance.
- Dans les cas , au contraire, où le placenta, entièrement décollé, était non fonctionnel, les PDF augmentaient dès le début de l'hématome.

Les résultats de STIEHM et coll (1970) vont dans le même sens.

Les données de BONNAR (1969) selon lesquelles le sang vaginal avant la délivrance, et le sang qui entoure le délivre après elle, contiennent peu de PDF, sont par contrenen contradiction avec notre hypothèse et la plupart des travaux modernes. Elles demandent confirmation, et restent pour l'instant isolées.

3 - Mais la coagulation joue-t-elle un rôle dans l'arrêt du saignement au niveau de la zone d'insertion placentaire, après la délivrance ?

a - On a vu qu'après un accouchement normal, il est admis que l'hémostase est dûe essentiellement à la contraction utérine qui est nécessaire et suffisante (Chap. IV). La coagulation locale dans les vaisseaux myométriaux n'intervient que sec ondairement, comme relai, lorsque la contraction utérine se relâche au bout de quelques heures.

b - Ceci s'applique-t-il à l'HRP ?

A lire la plupart des auteurs, surtout classiques, il semble bien que non : LACOMME écrit que, l'HRP constitue un cas particulier, au cours duquel l'incoagulabilité peut entrainer une hémorragie profuse malgré une bonne rétraction. Et l'ensemble des observations publiées donne bien l'impression que ce qui fait l'origi-

nalité des hémorragies de la délivrance de l'HRP, c'est précisément leur survenue incontrolable par les moyens habituels , c'est-à-dire l'obtention d'un bon "globe de sécurité" par évacuation utérine totale et ocytociques.

. Il nous semble pourtant que cette opinion doive être revisée, car elle est en contradiction avec beaucoup de faits précis :

- D'une part, les constatations de JEFFCOATE (1959- 1966), de BONNER (1969) de PRITCHARD et BREKKEN 1967 de BASU (1970) , selon lesquelles, même en cas d'hypofibrinogénémie sévère (inférieure à 100 mg/ 100 ml) , il ne survient pas d'hémorragie de la délivrance lorsque le globe de sécurité est assuré. et que lorsqu'il survient une hémorragie dans ces conditions, c'est qu'il y a une lésion des parties molles, périnéo-vaginales ou utérine (rupture). A cet égard, la statistique de PRITCHARD et BREKKEN est impressionnante , qui laissèrent accoucher par voie basse, sans leur donner de fibrinogène, des femmes dont le taux ne dépassait pas 30 mg/100 ml : ils n'eurent pas d'hémorragie de la délivrance : la contre épreuve fut pour ainsi dire faite en même temps : dans tous les cas où il y eut hémorragie, il y avait des lésionsdes parties molles, et le fibrinogène à luiseul, à la dose de 3 à 6 g controlait le saignement, sauf bien sûr s'il existait en plus une cause chirurgicale (rupture utérine).

- D'autre part, nous avons nous-même observé (cas N° 1, KOUCHICH), un cas d'hypofibrinogénémie extrême (0,10mg) accouché par nos soins ;- alors que la tendance hémorragique était évidente (ecchymoses - TS infini - hématomes aux points de piqure au moment même de l'expulsion), nous n'avons pas eu d'hémorragie de la délivrance. Si la coagulation locale joue vraiment un rôle dans l'hémostase , on voit mal lequel, dans ces conditions !

4 - EN CONCLUSION

a - Lorsque le placenta est normalement inséré, CE QUI CAUSE L'HEMORRAGIE, c'est UNIQUEMENT L'ATONIE UTERINE.

Bien sûr, les conséquences de celle-ci peuvent être aggravées par l'hypocoagulabilité. Peut-être même les PDF jouent-ils un rôle comme le suppose BASU (1970) qui a démontré leur rôle inhibiteur sur la contraction utérine (pour des concentrations, il est vrai, sans commune mesure avec ce que l'on peut rencontrer dans les HRP les plus graves).

De même, l'infarcissement utérin a été rendu responsable de cette atonie. C'était peut-être vrai à l'époque où l'on ne disposait pas des ocytociques, et où l'on tentait d'obtenir la rétraction utérine par des massages du fond utérin, des injections chaudes etc... Mais les perfusions d'ocytociques ont prouvé leur efficacité ; leur innocuité sur ce muscle infarci, peut-être discutable au moment du travail, fait en tout cas l'unanimité en ce qui concerne la délivrance.

b - Dans le cas où le placenta est ANORMALEMENT INSERE, LA DEFIBRINATION PEUT JOUER UN ROLE DANS L'APPARITION DE L'HEMORRAGIE :

Ainsi lorsque le placenta s'insère sur le segment inférieur, ou sur une malformation utérine (comme dans le cas rapporté récemment par PRITCHARD 1970) : hémorragie de la délivrance au cours d'un HRP avec défibrination : le placenta était à cheval sur une cloison médiane) ; dans ces cas la contraction utérine ne peut plus jouer entièrement le rôle habituel. Son action insuffisante peut alors être complétée, par la coagulation : si celle-ci est normale ; elle empêche

ou endigue une hémorragie de la délivrance . En cas de défibrination, ce peut être une hémorragie cataclysmique, même avec un bon globe.

c - En cas de plaies des parties molles :

La défibrination joue à plein et peut être responsable d'hémorragie mortelle.

C H A P I T R E VIII

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TRAITEMENT DES TROUBLES DE LA COAGULATION AU COURS DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE

I - LES MOYENS

A - La suppression de la cause : l'évacuation utérine.

Quelle que soit l'hypothèse pathogénique acceptée, il est évident, et tous les auteurs sont d'accord sur ce point, que la rapidité avec laquelle est obtenue la vacuité utérine est un des éléments principal du pronostic, et le meilleur moyen de prévenir les troubles de la coagulation (qu'ils soient ou non considérés comme responsables de l'hémorragie). PRITCHARD et BREKKEN pensent que le délai acceptable, entre le début de l'HRP et l'accouchement est de l'ordre de 8 heures. Ceci dans les cas où le terme atteint ou dépasse 37 semaines, ou s'il y a un état de choc.

Dans les cas rares, où l'hématome est peu important (c'est-à-dire ne s'accompagnant ni de choc ni de mort fœtale), et où le terme est inférieur à 36 semaines, on peut, avec HIBBARD et JEFFCOATE, penser que la temporisation et la poursuite de la grossesse, sous surveillance très étroite, donne quelques chances de plus à l'enfant.

- 1 - La rupture des membranes

est donc, dans les cas graves, le geste urgent : contrairement à ce que l'on a pu dire, elle n'a pas d'effet défavorable, bien au contraire : elle diminue la pression intra-utérine, diminue l'infarcissement utérin, et sans doute réduit la fréquence des troubles de la coagulation en supprimant la cause locale de passage de thromboplastine (PRITCHARD - BREKKEN , diminuent le taux des produits de dégradation de la fibrine dans le sang (COOPLAND - BONNAR).

L'amniotomie déclenche le plus souvent le travail, dans les cas où il ne s'est pas mis en route spontanément dès le début de l'accident. Ce travail ne peut, ensuite, être surveillé sur les critères habituels : l'hypertonie masque en effet les contractions (encore que certaines femmes se plaignent de douleurs rythmées, abdominales et lombaires). Le plus important, pour surveiller l'évolution, reste l'état du col : souvent, il s'efface d'abord complètement avant que ne commence la dilatation, qui se complète alors très vite.

- 2 - Morphine et Dolosal

outre leur action antalgique, ont en plus , en agissant sur l'hypertonie, une influence bénéfique sur la marche du travail.

- 3 - Les ocytociques

[illegible] sans tarder, lorsque [illegible]

Ils seront néanmoins utilisés avec précaution :

- voie intraveineuse
- préférer le Syntocinon, moins hypertenseur que la post-hypophyse.
- doses habituelles : 5 unités diluées dans 500 cc de sérum glucosé, isotonique, en intra-veineuse lente (commencer à X gouttes minutes).

En respectant les contre-indications habituelles (utérus cicatriciel, disproportion foeto-pelvienne , grande multiparité etc...)

La multiparité, facteur on l'a vu important dans l'étiologie de l'ERP, doit rendre méfiant, de même que la "résistance" aux ocytociques, c'est-à-dire la stagnation de la dilatation : l'exemple de PRITCHARD et BREEN 1967 allant jusqu'à donner 60 à 100 gouttes/mn d'une solution à 40 u/l est à méditer : ils eurent, sur 63 perfusions, 50 accouchements par voie basse, mais 13 césariennes dont 3 pour rupture utérine (chez des multipares uniquement).

Les longues séries de PRITCHARD, de JEFFCOATE, de BONNAR etc..., n'ont jamais montré d'effet nocif des ocytociques sur le plan de l'hémostase. Ils n'ont jamais constaté de majoration de l'hypofibrinogénémie au cours de perfusions.

Dans le but de faciliter et d'accélérer l'expulsion, on peut être amené à poser un forceps partie basse, à condition qu'il soit absolument atraumatique pour la mère. En effet, ainsi que l'ont également montré des auteurs précités, les seuls cas où les troubles

de la coagulation s'accompagnent d'hémorragie grave sont ceux où il existe des plaies des parties molles (périneovaginales, ou utérines) ; car la plaie utérine au niveau de l'insertion placentaire est toujours parfaitement contrôlée par la contraction utérine : c'est elle qui assure l'hémostase, à condition toutefois que l'utérus soit vide.

Il est donc , au moment de la délivrance, de première importance de veiller à la rétraction utérine en employant systématiquement les ocytociques (par voie intraveineuse, de préférence aux autres voies intramusculaire, ou intramurale, dangereuses en cas d'hypocoagulabilité) , et en revisant manuellement la cavité au moindre doute.

4 - La césarienne

est également un moyen d'évacuer très rapidement l'utérus. Les indications varient beaucoup d'un auteur à l'autre, allant de 20% des cas (PRITCHARD et BREKKEN, essentiellement pour lenteur du travail) à 8% pour HIBBARD et JEFFCOATE.

Ces derniers , qui craignent d'opérer en cas de trouble de la coagulation, ont des indications précises et rares : foetales (enfant vivant pesant plus de 2000 g - diagnostic d'HRP certain), maternelles : stagnation de la dilatation, praevia associé, HRP à répétition (avec alors le problème de la ligature preventive, étant donné l'incidence de la multiparité et de la recidive).

Par contre, tous sont d'accord pour administrer avant l'opération une quantité suffisante de fibrinogène (cf infra).

B - LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF : SANG ET FIBRINOGENE

1 - LE SANG

L'unanimité est faite depuis longtemps sur la nécessité des transfusions abondantes, à mettre en route le plus tôt possible après le début de l'accident. Deux notions toutefois se dégagent des travaux modernes (HIBBARD et JEFFCOATE 1966 ; O'DRISCOLL et Mc CARTHY 1966 ; PRITCHARD et BREKKEN 1967 ; DE VALERA 1968 ; MULDOON 1969 - BONNAR 1969) , ce sont :

a - L'abondance de la perte

qui, dans la quasi totalité des cas où survient une mort foetale in utero, c'est-à-dire des cas graves, atteint et dépasse 2500 ml, pouvant aller jusqu'à 4 ou 5 litres.

b - L'infidélité des signes cliniques

A commencer par l'hémorragie externe, dont l'abondance n'est absolument pas parallèle à la perte réelle au niveau de l'utérus, où l'épanchement peut rester enclos. Ce n'est certes pas une notion nouvelle, et il y a longtemps que LACOMME a insisté sur ce point en disant qu'il fallait "prendre de l'avance" pour ne pas se trouver surpris et débordé par un choc brutal au moment de la délivrance. Il avait noté aussi le peu de valeur des signes généraux.

La conservation paradoxale du pouls et de la tension a en effet frappé tous les auteurs. Et il a fallu attendre les mesures systématiques de la pression veineuse centrale (O'DRISCOLL , MULDOON) pour que l'on prenne une juste mesure de l'hypovolémie considérable qui peut survenir au cours de l'HRP. L'une des raisons de la sous-estimation clinique est l'existence d'une hypertension préalable,

masquant l'hypotension réelle : Dans un grand nombre de cas, la correction complète de l'hypovolémie , contrôlée par la tension veineuse, ramène à un etat d'hypertension arterielle. Il est même préférable , dans une certaine mesure, que l'hypovolémie reste un peu sous compensée pourvu que soit assurée une diurèse correcte (30 ml/ heure), témoin de l'absence d'ischemie rénale, et mettant ainsi à l'abri des complication rénales secondaires.

Cette notion de "diurèse témoin de la volémie" est importante. Plus facile à établir que la surveillance de la P.V.C, elle renseigne bien sur la volemie "utile". Toutefois, elle ne met pas, comme le contrôle de la PVC, à l'abri d'une sur-compensation : celle-ci est en effet mal appréciable par le contrôle parallèle de la tension arterielle : la seule réparation, sans excès, de la volémie, [illegible] en effet dans la plupart des cas, à une hypertension. On court donc le risque d'oedème aigu du poumon, évitable en [illegible] une PVC de 10 cm d'eau.

Tout HRP grave nécessite donc une [illegible] 4, 5 litres à 3 litres de sang.

Une partie de ce volume peut être rem[illegible] molecules (DEXTRAN - Polyvinyl Pinolidone) ou [illegible]. [illegible] : le sang est préférable, [illegible] ce pouvoir dans une certaine mesure [illegible] [illegible].

2 - Le fibrinogène

[illegible] en cas de troubles de la coagulation ,

a- Certains se refusent à l'employer, pour diverses raisons.

1 - Raisons théoriques, d'abord et surtout :

- Pour les tenant de l'hypothèse de SCHNEIDER : cela revient à apporter du "matériel" pour la coagulation intra-vasculaire disséminée en risquant donc d'en accentuer les effets secondaires nocifs, notamment l'oblitération des capillaires pulmonaires et rénaux, facteurs de choc.

- Ceux qui, comme BONNAR et COOPLAND, croient à l'importance de la lyse (non par elle-même, mais par l'intermédiaire des produits de dégradation), ceux-là lui reprochent de relancer cette lyse, en apportant à la fois du substrat et du plasminogène : on risque aussi d'augmenter le taux sanguin des PDF , renforçant la tendance hémorragique - voir BASU) l'atonie utérine.

Enfin, on a pu lui reprocher le risque de transmission d'hépatite virale.

2 - Raisons pratiques ensuite :

- JEFFCOATE comme PRITCHARD ont bien montré, sur de longues séries, que, outre son caractère théoriquement nuisible, le fibrinogène n'était, en tous cas, pas nécessaire dans la plupart des cas où l'accouchement peut être obtenu par voie basse, sans lésion des parties molles. Ils ont rapportés des cas d'accouchement avec hypofibrinogénémie très sévère (37 mg/100 ml) et non accompagné d'hémorragie.

Notre première observation (F.K.) va à l'évidence dans ce sens, puisqu'elle n'avait que 10 mg/100ml au moment de l'accouchement, sans hémorragie de la délivrance.

b - D'autres, au contraire, ont fait la preuve de son innocuité :

et le considèrent comme utile :

- WEINER et coll (1950) fut le premier à l'employer avec succès.

- WILLOUGBY (196[illegible]) insiste non seulement sur son innocuité (en y voyant de plus un argument contre les théories coagulationnistes ou lytiques) , mais aussi sur son utilité ; car il ramène à la normale le temps de thrombine, mais dans ces cas, le taux des PDF est forcément faible car sinon l'addition de fibrinogène ne suffirait pas à corriger ce temps de thrombine, et empêche l'hémorragie au niveau des plaies accidentelles (au cours de l'accouchement par voie basse) -ou chirurgicale (si césarienne). DE même, SOULIER (1968) ANDERSON (1968) écrivent que le fibrinogène a "transformé le pronostic des défibrinations obstétricales". Certains auteurs l'emploie sous couvert d'Héparine ou d'antifibrinolytique selon leur conception pathogénique.

c - Par contre, tout le monde est d'accord dans une indication au moins:

C'est son administration avant césarienne dans un but préventif, la chirurgie faisant courir des risques très réels d'hémorragie si le taux sanguin de fibrinogène est inférieur à 100 mg/100 ml.

Notons enfin, qu'en fonction des hypothèses pathogéniques, certains proposent son emploie sous couvert d'Héparine ou d'antilytiques.

C - LE TRAITEMENT ETIOLOGIQUE : HEPARINE et ANTIFIBRINOLYTIQUES.

Il dépend évidemment de la conception que l'on a du mécanisme des troubles de l'hémostase. Il est cependant frappant de voir, à travers toute la littérature, que les auteurs ne tirent qu'exceptionnellement la conclusion logique de leur conception pathogénique, et qu'ils insistent d'ailleurs sur ce point.

A - L'HEPARINE

VERSTRAETE et les auteurs belges sont pratiquement les seuls à employer quasi systématiquement l'héparine, pour bloquer la coagulation intravasculaire. Ils ont publié (1965) une série de 27 cas de CIVD (correspondant, outre à des HRP, des rétentions d'oeuf mort in utero, des avortements septiques), avec 25 succès et 2 échecs Ils trouvent que l'héparinothérapie a un effet "spectaculaire"; dans deux cas , VERMYLEN, et BOUVIER, malgré la présence d'une lyse prouvée, avec hyperplasminémie, ont obtenu en moins d'une demi-heure la sédation de l'hémorragie par l'Héparine associée au fibrinogène, sans employer les antienzymes.

VEMYLEN, VERSTRAETE, BOUVIER, KOLLER, sur ces bases ont même proposé l'héparine comme "test thérapeutique" de CIVD, et codifié le traitement :

- L'héparinothérapie doit précéder la perfusion de fibrinogène.
- Elle se fait au rythme de :
  - Une injection IV d'ombrée , de 25 mg
  - Suivie d'une perfusion de 125 mg diluée dans 500 ml de sérum glucosé isotonique , X g/m²/mn (C'est-à-dire en 16 heures).

Ces exemples sont restés pratiquement isolés : CORNU (1970) ne croit ce traitement indiqué que s'il existe une thrombopénie vérifiée, ou si le traitement habituel , sang + fibrinogène reste insuffisant. Il conseille alors des doses semblables : 0,5 mg/Kg /IV, puis perfusion de 2 mg/Kg/12 heures. Ceci jusqu'à ce que le fibrinogène soit remonté à 2g/L et les plaquettes à 150.000/mm^3.

Toutefois, le risque hémorragique n'est pas négligeable, ainsi que nous avons pu l'observer une fois (3ème observation -) . Il se réduit, certes, si l'on emploie les doses modérées préconisées par les auteurs belges, et si , comme eux, on l'associe au fibrinogène.

Mais, si réduit soit-il, il semble à la plupart (MERSKEY - PRITCHARD - SCHNEIDER - JEFFCOATE etc) inutile de le courir, puisque dans tous les cas, y compris les plus graves, ils obtenaient des résultats satisfaisants avec le traitement substitutif seul. Les cas mortels ayant été fatals non par incoagubilité ou par effets secondaires de la coagulation disséminée, mais par sous-compensation de l'hypovolémie. Il fait donc à l'Héparine le reproche majeur de son <u>inutilité dangereuse</u>.

<u>B - LES ANTIFIBRINOLYTIQUES</u>

Ils eurent leur moment de vogue, et, pour des raisons évidentes, furent employés bien davantage que l'Héparine.

Il est possible que leur action anticoagulante et antichoc puisse être bénéfique pour le malade. Mais on a surtout utilisé leur propriété anti-plasmine (inhibiteur de KUNITZ : INIPROL(R) - inhibiteur de FREY : [illegible] - ou antiactivateur (EACA : CAPRAMOL - HEMOCAPROL).

Plusieurs auteurs (PHILIPSS, SKODELIS et TAYLOR 1962 ; ALBRECHTSEN et SKOJDT 1962 ; AMRIS 1966), ont rapporté l'action bénéfique de ces drogues. Pour BASU (1970), c'est même le traitement essentiel de l'hématome rétroplacentaire, car il fait jouer aux PDF un rôle majeur.

Néanmoins, n'ayant jamais été employé seuls (sauf par BASU), mais toujours associé au fibrinogène, il est difficile de se faire une idée nette de leur efficacité, qui, effectivement, ne ressort guère des statistiques publiées (SOULIER 1966 - NILSSON 1966).

On peut aussi s'interroger sur leur efficacité réelle : ces antienzymes ont une action essentiellement systémique ; dans le sang circulant. Ne se fixant pas dans les tissus, ils contrôlent peu et mal le phénomène de la fibrinolyse locale. Celui-ci ne serait accessible qu'à des antifibrinolytique à action tissulaire : mais leur emploi est trop dangereux.

Pour certains, ces antienzymes sont dangereux, car ils favorisent la CIVD, et bloquent la défense naturelle qu'est la lyse secondaire (SOULIER - WILLOUGHBY) SOULIER est cependant le seul à avoir l'impression d'une augmentation des complications.

Toutefois, s'il semble logique de ne pas traiter une lyse modérée, et manifestement secondaire (voie purement locale : MERSKEY), il semble aussi indiscutable que dans certains cas, cette lyse devient très intense, dépasse son but, et est alors nocive. Les antienzymes trouvent là des indications exceptionnelles.

D - LES CORTICOIDES

Préconisés pour leur action antichoc, leur emploi se heurte à des objections théoriques : en bloquant le système réticulo-endothélial

ils favorisent la coagulation intravasculaire (VERSTRAETE).

II - LES INDICATIONS : CONDUITE A TENIR AU COURS DE L'HEMATOME RETRO-PLACENTAIRE.

En fonction de nos hypothèses pathogéniques (cf. Chapitre précédent), selon lesquelles :

1 - L'hypofibrinogénémie est dûe essentiellement à une consommation locale du fibrinogène au niveau du caillot rétroplacentaire, mais peut être majorée par une hémodilution et aggravée, dans ses conséquences biologiques, par la présence de produits de dégradation.

2 - La coagulation intravasculaire et la lyse systémique sont possibles , mais dans des cas très rares, voire exceptionnels.

3 - De toute façon, quelque soit l'importance du trouble de la coagulation, il ne joue aucun rôle dans l'hémostase de la plaie d'insertion placentaire, mais par contre peut entrainer des hémorragies graves en cas de lésions des parties molles (notamment les plaies chirurgicales).

Il nous semble que :

A - LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF est toujours indiqué

1 - Transfusion abondante

a - Dès le début de l'accident

b - En se guidant

- Au mieux sur la pression veineuse centrale, qu'il faut ramener et maintenir aux alentours de 8 _ 9 cm d'eau , sans depasser 10 cm (ne pas injecter de liquide rapidement ou de drogue par le cathéter de PVC, car cela peut entrainer un arrêt cardiaque ou une arythmie grave (GOLDITCH et BOYCE 1970).

- A défaut sur la diurèse, qu'il faut maintenir à 30 ml/heure pour être à l'abri des complications rénales ; mais, témoin d'une volémie suffisante, sa surveillance ne met pas à l'abri de la surcompensation et de ses risques pulmonaires.
- En tous cas, sans tenir compte du pouls et de la tension artérielle lorsqu'ils sont "normaux" , ce qui ne signifie rien.

c) En utilisant

Au mieux : du sang frais, apportant facteurs de la coagulation et des plaquettes viables.

A défaut : du sang conservé.

Eventuellement : en attendant le sang, des solutés macromoléculaires ou électrolytiques, mais pour moins d'un quart du total.

Il faut perfuser au moins 2 litres 5 dans les cas graves. On peut être amené à aller jusqu'à 4 - 5 litres en tout.

2 - Le fibrinogène

Ayant fait la preuve de son innocuité, il nous semble indiqué dans tous les cas où il y a hypofibrinogénémie inférieure à 150 mg/100ml (sur le diagnostic , voir ci-dessous).

La surveillance du temps de saignement est un moyen utile et simple de dépistage des troubles de la coagulation : il est allongé par la présence de PDF qui perturbent les fonctions plaquettaires (cf Chap. III).

Il ne nous semble pas logique, en effet, d'attendre, pour réparer le déficit, que surviennent les lésions des parties molles, au moment de l'expulsion, ou que soit prise la décision opératoire, seuls cas où le déficit peut jouer :

mieux vaut prévoir et être inutile 8 fois sur 10 pour éviter dans les deux derniers cas une perte de temps et de sang qui peuvent être graves.

Les doses nécessaires sont de 3 à 6 g. (100 mg par Kg en perfusion lente : 15 à 20 mn par gramme).

B - L'EVACUATION UTERINE

doit être obtenue rapidement.

a) Dans les rares cas où l'enfant est encore vivant et viable, où le diagnostic est certain : césarienne d'extrême urgence sous couvert d'une réanimation intensive, en employant toujours le fibrinogène.

b) Dans les cas habituels où l'enfant est mort

- Il est le plus souvent possible d'otenir l'accouchement par voie basse, rupture des membranes, Morphine ou Dolosal, et au besoin ocytociques (Syntocinon), en respectant les doses et les contreindications habituelles, avec une méfiance toute particulière vis à vis des utérus des grandes multipares.

  On peut utiliser divers artifices (forceps - vacuum) pour accélérer l'expulsion, l'essentiel étant :

  . de rester atraumatique

  . s'obtenir une délivrance complète, une vacuité utérine parfaite (revision au [illegible]), [illegible] sécurité (Ocytociques intra-veineux dans tous les cas à ce stade).

c) La césarienne sur enfant mort

N'est indiquée qu'en cas de dystocie mécanique (disproportion foeto-pelvienne) ou dynamique (stagnation de la dilatation, contre indication ou inefficacité des ocytociques).

Dans certains cas, la décision opératoire peut être influencée par les antécédents (grande multiparité, HRP à répétition) qui incitent à la ligature des trompes prophylactiques.

B - LE TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Par Héparine ou antilytique n'est de mise que lorsque survient une hémorragie résistant au traitement précédent. C'est dire qu'il sera exceptionnellement indiqué. Encore faudra-t-il avoir vérifié :

a) L'absence de cause locale

- Atonie utérine malgré les ocytociques , possible chez de très grandes multipares.
- Malformation utérine: notamment cloison médiane (un cas : PRITCHARD 1970, ayant nécessité l'intervention).
- Rupture utérine surtout, dont on sait qu'elle peut survenir à bas bruit : la révision utérine s'impose donc dans tous les cas.

b) La nature exacte du trouble : coagulation intra-vasculaire ou lyse.

Il n'est presque jamais possible de disposer , au moment de l'accident, du recours au Laboratoire spécialisé. Il faut donc se contenter, en salle de travail, d'un bilan sommaire de la coagulation, mais qui puisse cependant répondre rapidement (moins d'une heure) aux trois questions :

- Existe-t-il une défibrination intense ?
- Un lyse aigue ?
- Une CIVD ?

Etude de la coagulation en salle de travail

1 - Le matériel nécessaire

5 tubes à hémolyse stériles, en verre non siliconé de 5 ml, numérotés de 1 à 5.

Un petit flacon, jaugé à 10 ml, renfermant 1 ml de solution de citrate trisodique à 3,8%.

- 1 portoir pour tubes à hémolyse.
- Deux pipettes de 0,1 ml.
- 1 chronomètre.
- 1 ampoule de thrombase à 500 U.I. et une ampoule de 5 ml de solvant (soluté NaCL à 9 ‰) destinés à préparer une solution de thrombase à 100 UI/ml.
- 1 flacon d'inhibiteur de Kunitz (INIPROL R)

2 - La technique

Les 5 tubes sont placés dans l'ordre, sur le portoir.

Dans les tubes 3 et 5, ainsi que dans le flacon citraté, on met 0,1 ml d'INIPROL.

Une prise de sang est alors faite (15 ml). On met 1 ml de sang dans chaque tube, et 9 ml dans le flacon. Agiter pour mélanger.

On ajoute 1 ml de sang normal (celui de la transfusion, prête à démarrer) dans les tubes N° 4 et 5.

Enfin, on ajoute 0, 1 ml de thrombase dans les tubes N° 2 - 3 - 4 et 5.

3 - Résultat et interprétation

- Le tube N° 1

Ne contenant que du sang de la malade, mesure la coagulabilité spontanée (temps de coagulation infini, ou plus ou moins prolongé).

- Les 4 tubes additionnés de thrombase

Permettent de reconnaître une défibrination et une lyse aiguë.

- En cas de défibrination : absence de coagulation par la thrombase dans les tubes 2 et 3, et coagulation dans les tubes 4 et 4 où le sang apporte du fibrinogène.

. En cas de fibrinolyse aigue : la coagulation par la thrombase est suivie d'une redissolution rapide du caillot dans les tubes 2 et 4 (absence d'inhibiteur), tandis que les caillots 3 et 5 restent normaux (présence d'inhibiteur).

- L'existence d'une défibrination totale (absence de caillot dans les tubes 2 et 3) jointe à l'absence de fibrinolyse aigue (non redissolution du tube 4).

Est un argument en faveur d'une coagulation pathologique, sans que l'on puisse toutefois en préciser la localisation extra ou intravasculaire.

4 - Test simplifié

Etant donné la rareté de la fibrinolyse, on peut, en pratique, se passer d'INIPROL, et étudier le sang de la malade sur 3 tubes seulement.

- Dans le premier, on met 2 ml du sang de la malade :
  . Il sert à l'étude du temps de coagulation
  . S'il existe une lyse systémique, elle apparaitra rapidement.
- Dans le second, on ajoute une goutte de thrombase :
  . S'il y a du fibrinogène, le sang coagule immédiatement.
  . Sinon : pas de coagulation
  . La contre-épreuve sera faite dans le 3ème tube : dans le 3ème tube, on mélange 2 ml de sang malade, 1 ml de sang normal (de la transfusion) ; le mélange fait, on ajoute 1 goutte de thrombase qui coagule le tout.

B - Le TEST à l'ALCOOL

La gélification des complexes solubles de monomères de Fibrine (voir Chap. III : diagnostic des défibrinations) est une méthode rapide et élégante de prouver l'existence d'une coagulation intravasculaire.

Techniquement, le test est aisément réalisable sur place, : à 1 ml de plasma de sédimentation on ajoute 1 goutte de soude et 1 goutte d'alcool.

la lecture se fait au bout d'une minute.

Ce test apporte seulement un argument en faveur de la CIVD, mais il ne l'affirme pas. On a vu, sur le plan théorique, qu'il signifie simplement qu'il s'est développé un phénomène de coagulation ; dans le cas particulier de l'HRP, issus du caillot placentaire, des monomères se répandent dans le sang cirvulant et rendent le test positif ; ce qui lui enlèverait alors beaucoup de son intérêt. Pour autant que nous puissions en juger, cela ne semble pas être le cas. Il ne semble pas non plus que le test devienne positif au cours de l'accouchement normal, mais nos séries sont encore trop courtes pour pouvoir l'affirmer. Ce problème est à l'étude.

- L'étude ultérieure, en laboratoire, du plasma restant, permettra de préciser davantage les altérations de l'hémostase en complétant le tableau biologique. Mais il ne pourra, on l'a vu, fournir aucun argument formel en faveur de la CIVD (dont les seuls critères sont anatomiques).

Finalement, muni de ces renseignements, on n'entreprendra un traitement étiologique qu'à bon escient, c'est-à-dire lorsque le traitement substitutif reste impuissant à corriger l'hypofibrinogénémie et qu'il existe une hémorragie (le plus souvent par plaie associée) : on emploiera donc exceptionnellement :

- Les antienzymes , en cas de lyse prouvée (redissolution des caillots 2 et 4 - absence de redissolution des caillots 3 et 5).

- L'INIPROL, d'action rapide et directe, possédant aussi des propriétés antichoc, sera préféré à l'EACA. On l'administre en perfusion intraveineuse : 1 Million d'unités par 10 Kg de poids.

- L'Héparine, comme il n'existe pas de preuve directe de coagulation intra-vasculaire, ses indications resteront toujours discutables, et affaire de conception pathogénique.

La nôtre, on l'a vu, fait à la coagulation intravasculaire une

place relativement contingente. Elle est certes fréquente, mais peu intense, dûe surtout à une activation de la coagulation intrinsèque par le choc, l'acidose, l'effet du sérum ; il nous semble préférable d'éviter cette activation en maintenant une volémie correcte, en réduisant le passage de sérum rétroplacentaire par la rupture précoce des membranes ; on est ainsi plus efficace et moins dangereux.

Seuls cas où l'héparinothérapie pourrait être indiquée, ceux qui s'accompagnent d'une CIVD "pure" du type de celle décrite par SCHNEIDER, c'est-à-dire par activation de la coagulation extrinsèque - (car le phénomène est, là, vraiment primitif, et non secondaire à une autre cause accessible au traitement, comme l'hypovolémie). Mais il s'agit d'un phénomène si transitoire, si explosif, qu'il est terminé bien avant que l'on puisse mettre en route la perfusion d'Héparine. Ce serait, selon le mot de MERSKEY "ouvrir le parapluie après l'orage, simplement parce qu'on voit le sol mouillé".

Il nous semble donc qu'en pratique, l'Héparine n'a pas de place dans le traitement des troubles de la coagulation de l'hématome rétroplacentaire.

C O N C L U S I O N S

LES DEFIBRINATIONS AU COURS DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE

-:-

I - LA FIBRINOPENIE, ou à l'extrême, l'AFIBRINOGENEMIE, survenant sur un organisme sans anomalie antérieure de la coagulation, est un symptôme biologique exceptionnel : elle traduit un trouble considérable de la coagulation.

Connue depuis longtemps, on sait, maintenant, qu'elle fait en réalité partie d'un ensemble bien plus vaste d'anomalies biologiques, dont elle est l'élément majeur, et qui ont, de ce fait, reçu le nom de "syndromes de défibrination".

Toute hypothèse pathogénique devra donc expliquer non seulement l'hypofibrinogénémie, mais encore les troubles associés.

II - DANS LE CAS PARTICULIER DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE.

(qui est d'ailleurs une des étiologies les plus fréquentes des défibrinations aigues), le tableau biologique associe :

- outre la baisse du fibrinogène sanguin, (qui peut aller jusqu'à sa disparition complète) ;
- Une diminution de tous les facteurs labiles de la coagulation, ainsi que des plaquettes.
- Une baisse du plasminogène et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine, sans qu'apparaisse de signe franc d'activation de la fibrinolyse systémique (pas de plasmine libre, pas d'augmentation du taux des activateurs circulants).

Dans les cas mortels publiés, on trouve des lésions de "rein de choc" allant jusqu'à la nécrose corticale bilatérale avec dépôts de fibrine si la survie a duré quelques jours. Par contre, dans ces cas, personne (hormis SCHNEIDER, une seule fois) n'a mis en évidence de dépôt de fibrine dans les capillaires pulmonaires (et il n'y a jamais eu, cliniquement de signe de coeur pulmonaire aigu).

III - CEPENDANT, AU COURS DE L'HEMATOME RETROPLACENTAIRE, LES DEFIBRINATIONS SONT RARES.

Plus rares encore celles qui se compliquent d'hémorragie de la délivrance, Quant aux cas où le bilan de l'hémostase a été fait aussi complètement que l'exigent les normes modernes, ils sont exceptionnels.

Dans ces conditions, les trois observations que nous avons pu faire, d'HRP avec défibrination aigue, nous semblent intéressantes : d'abord parce qu'elles illustrent bien la gravité très variable que peut prendre le phénomène ; ensuite, parce que leur étude très complète, sur le plan biologique, comble en partie la carence de la littérature à ce sujet. Enfin, parce qu'elles nous permettent, sur ces données, une revue critique des hypothèses jusqu'ici avancées, et une tentative d'explication personnelle.

En effet,

Notre première observation concerne un HRP , accompagné de signes biologiques de coagulation intravasculaire, mais sans conséquences pratiques : ni fibrinopénie, ni hémorragie, ni troubles [illegible].

La seconde est une afibrinogénémie quasi totale, avec diathèse hémorragique attestée par des signes périphériques (ecchymoses, hématomes aux points de piqure, TS infini), mais qui n'a pas entrainé d'hémorragie de la délivrance.

La troisième enfin, est une illustration clinique et biologique très exceptionnelle, par sa netteté, des différents mécanismes, qui peuvent être impliqués au cours d'un même hématome rétroplacentaire, de leur importance respectives, de leurs conséquences propres, des dangers, que pourrait faire courir une thérapeutique étiologique même mise en oeuvre sur des données précises ; après une phase initiale de coagulation intravasculaire typique, avec signes pulmonaires, cet hématome rétroplacentaire s'est accompagné en effet d'une anurie quasi immédiate, sans choc, tandis que l'on n'observait qu'une fibrinopénie modérée et qu'il n'y avait pas de trouble hémorragique. Ceux-ci ne survinrent que secondairement après administration d'Héparine (qui n'influa en rien sur l'évolution de l'anurie). Ils cessèrent après disparition de l'Héparine circulante. L'insuffisance rénale aigue fut réversible et la diurèse reprit au 15ème jour.

IV - COMPTE TENU DE CES DONNES, ET DE CE QUE NOUS AVONS PU RETROUVER DANS LA LITTERATURE, NOUS PENSONS QUE :

a) L'essentiel des phénomènes se déroule au niveau du décollement rétroplacentaire : les vaisseaux maternels y saignent plus ou moins abondamment ; le sang y caillotte vite, sous l'influence de la thromboplastine déciduale. Tout ceci consomme une grande quantité de fibrinogène et de facteurs de la coagulation, suffit à expliquer la majeure partie de leur déficit et l'apparition de produits de dégradation de la fibrine dans le sang circulant : COAGULATION LOCALISEE.

b) L'hémodilution, secondaire à l'hypovolémie, majore le déficit en facteurs de la coagulation ; à partir d'un certain degré, celui-ci entraine une hypocoagulabilité sanguine, que la présence de produits de dégradation de la fibrine, doués d'une activité antithrombine intense, précipite et aggrave.

c) Enfin du sérum, provenant de l'hématome rétroplacentaire, et riche en facteur de la coagulation activés passe en plus ou moins grande quantité dans le sang circulant, entrainant, sans doute, un certain degré de coagulation intravasculaire.

d) Les morts immédiates sont dûes, en règle, à des hypovolémies non compensées, entrainant un choc hémorragique irréversible.

Les morts secondaires sont dûes à une nécrose corticale bilatérale des reins ; dans la genèse de celle-ci :

- L'hypovolémie a encore un rôle essentiel ("rein de choc"), mais non exclusif.
- Son action est en effet renforcée et favorisée par :
  - L'inhibition gravidique du processus de défense que constitue la fibrinolyse.
  - La coagulation intravasculaire dûe au passage du sérum en provenance du décollement placentaire : la fibrine ainsi formée s'accumule alors dans les capillaires glomérulaires ; l'ensemble réalise un équivalent clinique de la réaction généralisée de SCHWARTZMANN.

Ce mécanisme, le plus souvent contingent, peut, dans certains cas exceptionnels, se trouver au premier plan (notre observation N° 3 : anurie sans choc).

e) Dans certains cas exceptionnels il peut y avoir :

- Exagération de la réponse lytique réactionnelle et apparition d'une lyse systémique (avec hyperplasminémie). Nous n'en avons pas observé.

- Ou coagulation intravasculaire disséminée au sens où l'entendait SCHNEIDER, c'est-à-dire défibrination au sein du sang circulant, avec accumulation de fibrine dans les poumons (et coeur pulmonaire aigu). Le primum movens étant le passage de thromboplastine déciduale dans le sang maternel. Le cas publié par SCHNEIDER en 1951 reste toutefois, jusqu'ici, le seul et unique où l'on ait retrouvé de la fibrine dans les capillaires pulmonaires. C'est que ce phénomène est, dans son essence même, suraigu et transitoire, et qu'il ne peut mener qu'à la mort presque immédiate, ou à la rémission complète (après parfois une phase secondaire de blocage rénal dûe à l'accumulation de fibrine filtrée par les glomérules).

Sur le triple plan clinique, biologique et anatomopathologique, il ne peut rendre compte, quantitativement, de la disparition du fibrinogène (et peut d'ailleurs se produire sans chute importante de celui-ci).

Notre observation N° 3 illustre bien tous ces faits.

En bref, il y aurait "coagulopathie de consommation" dont l'essentiel est, pour nous, extravasculaire. Mais dans certains cas coagulation intravasculaire disséminée peut venir compliquer l'évolution.

V - LE PROCESSUS DE COAGULATION N'EST PAS INDISPENSABLE POUR OBTENIR L'ARRET DU SAIGNEMENT AU NIVEAU DE LA ZONE D'INSERTION PLACENTAIRE.

La contraction utérine est nécessaire et suffisante. Dans des cas exceptionnels, on l'obtient toujours avec les ocytociques modernes.

Par conséquent :

a) Dans les cas où

- L'insertion placentaire est normale
- La délivrance complète,
- La rétraction utérine de bonne qualité,
- Les plaies des parties molles absentes,

La défibrination est sans conséquence pratique sur le plan de l'hémostase utérine. Elle reste au stade d'anomalie biologique, spontanément réversible après expulsion de l'oeuf dont le décollement l'a créé.

b) En revanche, dans les cas où la contraction utérine ne peut jouer convenablement son rôle (insertion basse, utérus malade ou mal formé, grande multiparité), et dans les cas où elle n'intervient pas du tout (plaies des parties molles), la défibrination est à l'origine d'hémorragie gravissime incontrôlable sans traitement spécifique.

VI - DANS CES CONDITIONS, LA CONDUITE LOGIQUE, EN CAS D'HEMATOME RETROPLACENTAIRE, NOUS SEMBLE LA SUIVANTE :

a) Corriger l'hypovolémie

- Au plus vite et sans défaut,
- Par des transfusions massives (de sang frais de préférence)
- En contrôlant la diurèse.

b) Evacuer au plus vite l'utérus

- Autant que possible par voie basse, atraumatique : (amniotomie, Dolosal, Ocytocique au besoin).
- Sinon par césarienne.

c) Vérifier la coagulation

- A plusieurs reprises au cours de l'évolution.
- Par des moyens simples et utilisables sur place, en salle de travail : coagulation en tubes - test à l'alcool.

d) En cas de défibrination

- Le traitement substitutif par le fibrinogène

  . Suffit dans la quasi totalité des cas.

  . Toujours utile, il devient indispensable :

    - En cas de décision opératoire

    - En cas de source locale d'hémorragie non contrôlable par la contraction utérine : (insertion basse, plaies des parties molles...)

- Quant au traitement étiologique

  Il n'a que des indications exceptionnelles :

  - En cas d'activité fibrinolytique très exagérée :
    Recours aux agents antifibrinolytiques.

  - En cas de coagulation intravasculaire :
    L'héparine est la thérapeutique logique : mais donc notre conception pathogénique, ce mécanisme occupe une place si contingente (malgré sa fréquence), qu'un tel risque thérapeutique n'est absolument pas justifié : il ne serait acceptable que devant un tableau de coeur pulmonaire aigu mettant en jeu le pronostic vital, autant dire pratiquement jamais, car dans ces cas, le phénomène est si explosif qu'il mène à la mort ou à la résolution complète avant toute possibilité thérapeutique.

A P E N D I C E

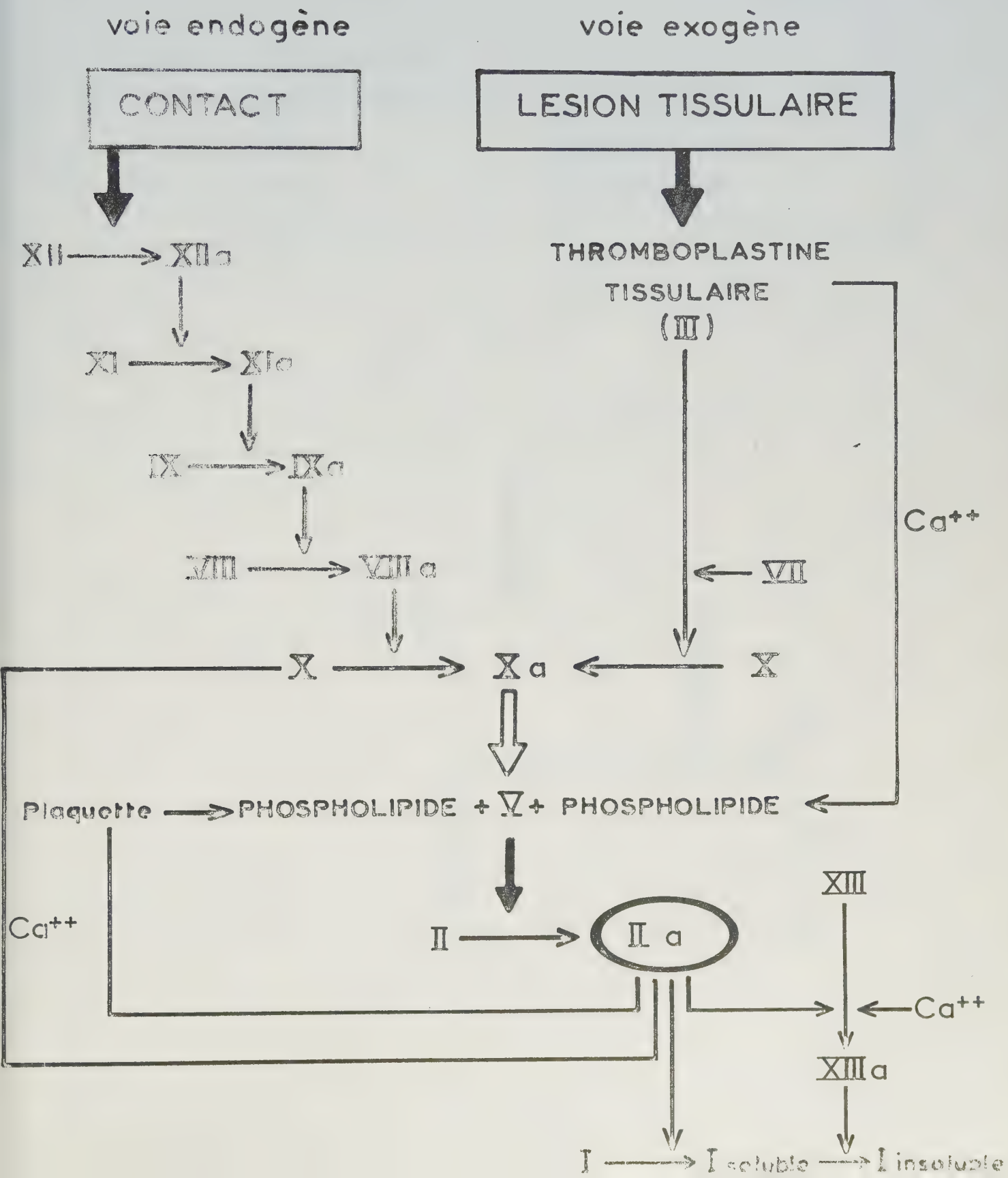
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

NOMENCLATURE des FACTEURS de la COAGULATION

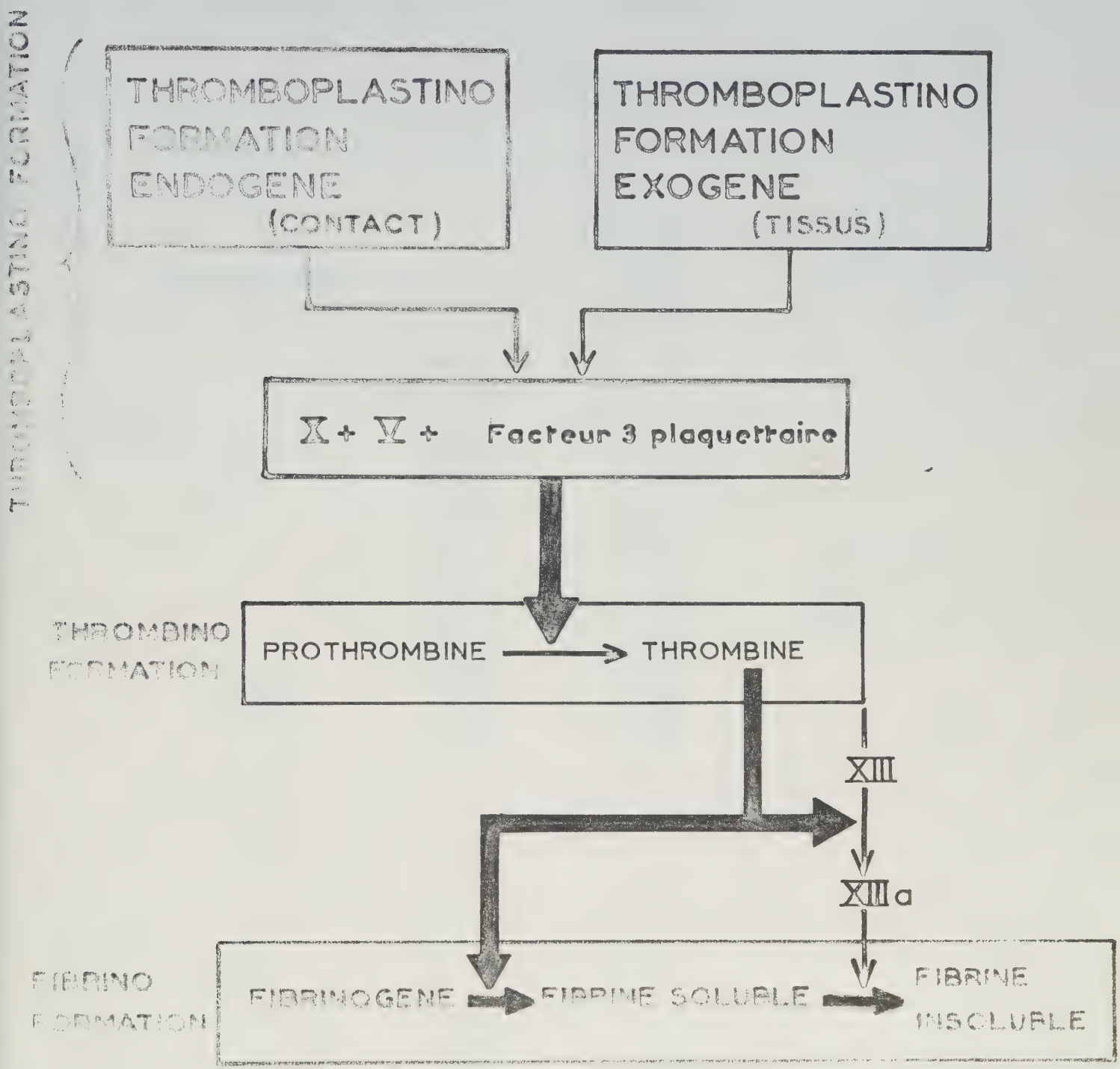
-:-

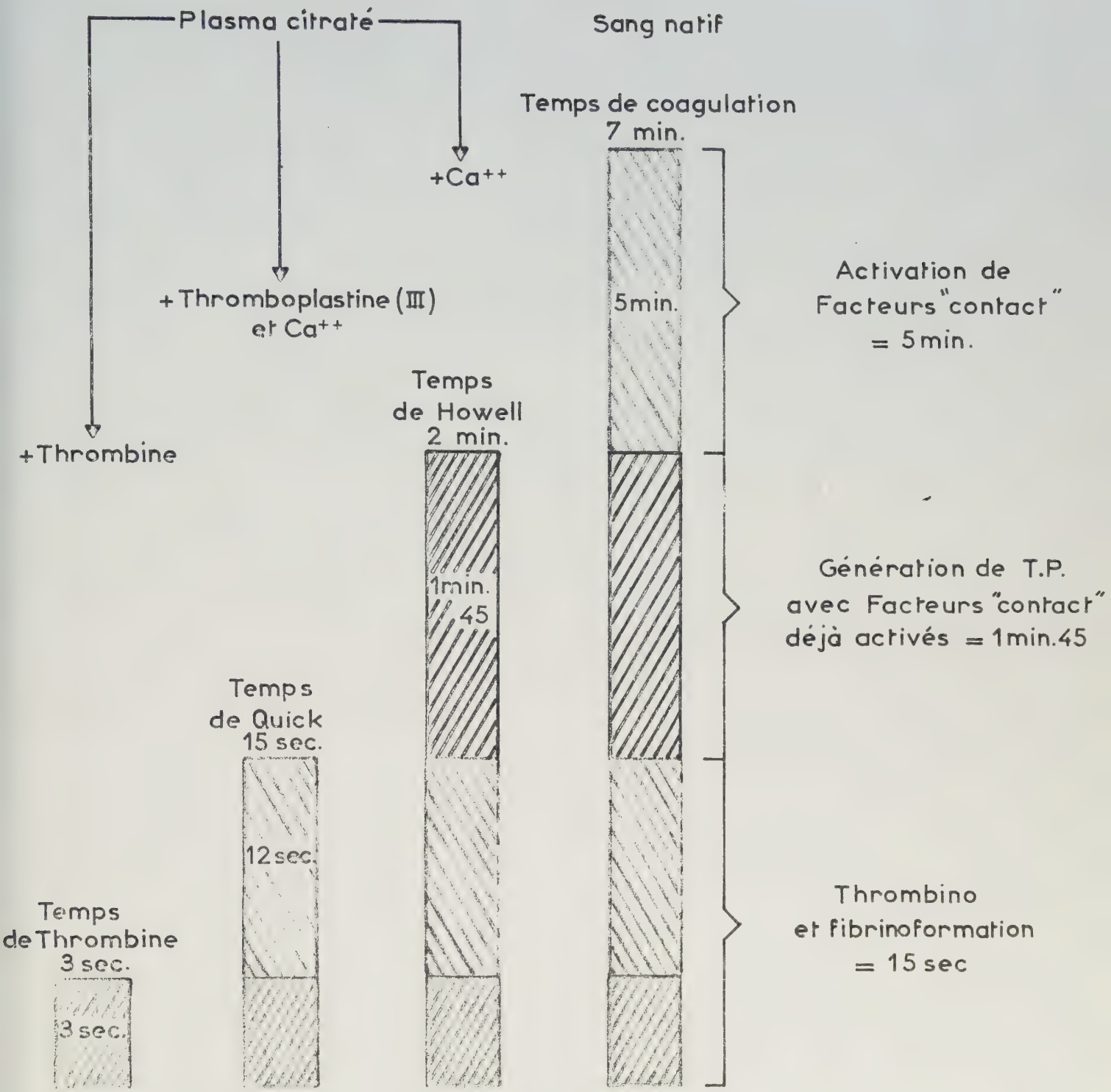
FACTEURS	SYNONYMES	Lieu de Synthèse	Aptitude à la conservation (Présence dans le sang "banqué")	Présence dans le sérum (Les facteurs "consommés" au cours de la coagulation sont absents : facteurs "labiles").
I	FIBRINOGENE	FOIE	BONNE	ABSENT
II	PROTHROMBINE "VRAIE"	FOIE	BONNE	ABSENT
III	THROMBOPLASTINE TISSULAIRE	TISSUS		
IV	CALCIUM			
V	PROACCELERINE	FOIE	MAUVAISE	ABSENT
VI	ACCELERINE (V activé)			
VII	PROCONVERTINE	FOIE	BONNE	PRESENT
VIII	facteur ANTIHEMOPHILIQUE A	SRE	MAUVAISE	ABSENT
IX	facteur antihémophilique B - facteur CHRISTMAS PTC (plasma thromboplastin component)	FOIE	BONNE	PRESENT
X	facteur STUART	FOIE	BONNE	PRESENT
XI	PTA (Plasma thromboplastin antecedent) facteur ROSENTHAL f. antihémophilique C.	?	BONNE	PRESENT
XII	facteur HAGEMAN (F "contact")	?	BONNE	PRESENT
XIII	FSF (facteur de stabilisation de la fibrine)	? (foie)	[illegible]	[illegible]

SCHEMA de la COAGULATION



SCHEMA SIMPLIFIE de la COAGULATION





CINETIQUE et EXPLORATION de la COAGULATION
d'après C. RABY

B I B L I O G R A P H I E

ALAGILLE D. , SOULIER J.P.
Action des enzymes protéolytiques sur le sang total "in vitro" - Modification des facteurs de coagulation et du complément.
- Semaine Hôp. Paris , 1956, 32, 355-359

ALBRECHTSEN O.K., STORN O.D., TROLLE D.
Fibrinolytic activity in the circulation blood following amniotic fluid infusion.
- Acta Haematologica, 1955,14, 309-313

ALBRECHTSEN O.K.
The fibrinolytic activity of Human tissues
-Brit. J. Haemat., 1957 , 3, 284-291

ALEXANDER B. and coll.
Blood coagulation in pregnancy
- New Engl. J. Med., 1956, 254, 358-363

ALMJAERSIG N., FLETCHER A.P., SHERRY S.
Pathogenesis of the coagulation defect developping during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states.
- J. Clin. Invest., 1962, 41, 917

ALPERIN J.B., HAGGARD M.E., Mc GANITY W.J.
Folic acid, pregnancy, and abruption placentae
- Am. J. Clin. Nutr., 1969, 22, 1354

AMRIS C.J., STARUP J.
The coagulation mechanism in oral contraception.
- Acta Obs. et Gyn. 1967. 46, 78

ANDERSON J.R., JOHNSTON J.M.
Fatal intravascular fibrin formation during labor in a isoimmunised doe rabbit.
- Scot. Med. J., 1966, 1, 363

APITZ K.
A study of the generalized Schwartzmann phenomenon
- J. Immunol. 1935, 29, 255

ATTWOOD H.D., PARK W.W.
Embolism to the lung by trophoblast
- J. Obs. Gyn. Brit. Com., 1961, 68, 611-617

BAKER S.J., JACOB E.
An hemorragic disorder in pregnancy due to an "anticoagulant" preventing the conversion of fibrinogen to fibrin.
- J. Clin. Path., 1960, 13, 214-219

BANG N.U., CLIFFTON E.E.
The effect of alimentary hyperlipemy on thrombolysis in vivo.
- Thromb. Diath. Haem., 1960, 4, 149

BANG N.U., FLETCHER A.P., ALKJAERSIG N., SHERRY S.
Pathogenesis of the coagulation defect developping during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states.
- J. Clin. Invest., 1962, 41, 935

BARBARO C. HIRSCH J.
Severe post partum bleeding in abruptio placentae : to respond to fibrinogen infusion.
- Med. J. Australia, 1968, 55, N° 26, 1182-1184
1968, 2, 1182-1184

BAR et KERVILY

Note sur les lésions cellulaires du foie dans un cas d'hémorragie rétro-placentaire.
- Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 1906, 9, 118-123

BARNHARDT M.I., CRESS D.C., VETTRAINO A.

Cell fates of fibrin and products of fibrinolysis.
- Fed. Proced. 1967, 26, 538

BASU H.K., JEFFCOATE N.

Local fibrinolytic activity in the pregnant uterus.
- Am. J. Obs. Gyn. 1970, 107, 1188

BASU H.K.

Fibrinolysis and abruptio placentae.
- J. Obs. Gyn. B. Cwth. 1969, 76/6, 481-496

BECK

Diagnostic de l'hypofibrinogénémie acquise.
- Gynaecologia, 1968, 166, N°1 2-4

BELLER F.K., MITCHELL P., GORSTEIN F.

Fibrin déposition in the rabbit kidney produced by protease inhibitors.
- Thromb. diath. Hemorr., 1967, 17, 427

BELLER F.K., DOUGLAS G.W., MORRIS R.H., JOHNSON A.J.

The fibrinolytic enzyme system in pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn. 1968, 101, 587

BELLER F.K.

The rôle of endotoxin in disseminated intravascular coagulation.
- Thromb. diath. haemorr. 1969, Suppl 36, 125

BENZ J.J.

Clotting factors and fibrinogen split products in the extra vascular space.

- Thromb. diath. Hemorr. 1968, 19, 226

BIEZENSKI J.J., MOORE H.C.

Fibrinolysis following accidental hemorrhage

J. Obs. Gyn. Brit. Emp. 1959, 66, 82-85

BIEZENSKI J.J., MOORE H.C.

Fibrinolysis in normal pregnancy

- Journal of Clinical pathology, 1958, 11, 306

BIEZENSKI J.J.

Antifibrinolytic activity in normal pregnancy.

- J. Clin. Path. 1960, 13, 220-223

BLIX S.

Traitement anticoagulant du syndrome de défibrination.

- Acta med. Scand., mai 1967, 181, N° 5, 597-602

BLIX S., JACOBSEN C.D.

C.I.V. action accélératrice possible de la prednisone.

- Acta Med. Scand. 1966, 180, N°6, 723-728

BONHOMME J. , LEMAIRE J.

Le traitement et la prophylaxie des hémorragies par incoagubilité sanguine en obstétrique.

- ReV. Franç. Gyn. Obst. 1966, 61, 749-754

BONNAR J. , Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S.
The behavious of the coagulation and fibrinolytic mechanism in abruptio placentae.
- J. Obs. Gyn. Brit. Comwth. 1969, 76, N°9, 798-805

BONNAR J., Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S.
Fibrinolytic enzyme system and pregnancy.
- British Medical Journal, 1969, 3, 387

BONNAR J., Mc NICOL G.P., DOUGLAS A.S.
Coagulation and fibrinolytic mecanism during and after normal child birth.
- Brit. Med. J. 1970, 2, 200-203

BRAKMAN , ASTRUP
Selective inhibition in human pregnancy blood of urokinase in duced fibrinolysis.
- Scand J. Lab. Invest. 1963, 15, 603

BRAKMAN P.
The fibrinolytic system in human blood during pregnancy.
- Am. J. Obst. Gyn. 1966, 94, 14

BRAYTON R.G., ZUCKER M.B.
Bleeding syndrome in thrombin infected rate deficient in fibrinogen an antihemophilic factor.
- Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) , 1957, 96, 418.

BREEN F.A., TULLIS J.L.
Ethanol gelation a rapid screeming test for intra vascular coagulation.
- Ann. Int. Med., 1968, 69, 6, 1197.

BROERSMA R.J., BULLEMER G.D., MAMMEN E.F.
Blood coagulation changes in haemorrhagic shock and acidosis.
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36 , 171-176

CADY J.
Le syndrome de défibrination par C.I.V. - coagulopathie du choc.
-Presse Méd. 1966, 74, N°2, 55-58

CATTAN A.
Les syndromes de fibrinopénie
Vie médicale (Hémato), Mars 1966, 47, 151-158

CATTAN A.
Mécanisme et traitement du syndrome de fibrinopénie
- Ent. Bichat - Thérapeutique, 1967, 100-101

CATTAN A.
Coagulation intra-vasculaire.
- Rev. Fran. et Clin. et Biol. 1968, 13, N°5, 439-441

CIAVARELLA N., CONARD J., SAMAMA M.
Fibrinolytic activity and verrous stasis.
- Brit. Med. J. 22 août 1970.

CONDIE R.M., HONG C.Y., GOOD R.A.
Reversal of the lésions of the generalized Schwartzmann phenomenon by treatment of rabbits with Streptokinase.
- J. Lab. Clin. Med. 1957, 50, 803

CONLEY D.L., RATNOFF O.D., HARTMANN R.D.
Studies on afibrinogenemia in a patient with septic abortion, acute yellow atrophy of the liver and bacteremia due to E. Coli.
-Bull. John Hopkins Hosp. 1951, 88, 402

COOPLAND A.T. et Coll. (Winnipeg)
The pathogenesis of defective hemostasis in abruption placentae.
- Am. J. Obst. Gynec. 100, N°3, 311-318 (Février 1968)

CORNU P.
Les grandes hémorragies des syndromes hémorragiques et des traitements anticoagulants.
- Revue du praticien, 1964, 14, 25, 3149-3161

CORNU P.
Fibrinolyses et défibrinations aigues obstétricales.
- Progrès en Obstétrique, 1 vol. Fammarion, 1970, 289-3030

COUVELAIRE A.
A propos de 5 cas d'hémorragie rétroplacentaire.
- Revue du Prat. D'Obst. et de Péd. 1908
Traitement chirurgical des hémorragies utéro-placentaires
- Ann. de Gyn. et d'Obst. 1911, 8, 591-608
Deux nouvelles observations d'hémorragies d'apoplexie utéro-placentaire.
- Ann. de Gyn. et d'Obst. 1912, 9, 486-495
Traitement chirurgical des hémorragies par décollement du placenta.
- Ann. de Gyn. et d'Obst. 1912, 9, 539-558

COYLE C., GEOGHEGAN F.
Blood diseases in obstaetrics and gynecology
- Proc. Roy. Soc. Med. 1962, 55, 764.

CRAFTON C.G., DI LUZIO N.R.
Relationship of reticuloendothelial functionnal activity to endotoxin lethality
- Am. J. Physiol. 1969, 217, 736

DAS P.C., ALLAN A.G.E., WOODFIELD D.G., CASH J.D.
Fibrin degradation products in sera of normal subjects
- Brit. Med. J. , 1967; 4, 718

DAVER J. et Coll
A propos d'une observation d'incoagulabilité du sang
- Anesth. Analg., Janvier-Février 1968, 25, 93-111

DE LEE J.B.
Case of a fatal hemorragic diathesis, with premature detachment of the placenta
- Am. J. Obst. Gyn., 1901, 44, 785-792

DERECHIN M.
Caractères généraux de la paracoagulation fibrinolytique
- Revue d'hématologie, 1955, 10, 35

DEYKIN D., COCHIOS F., DE CAMP G., LOPEZ A.
Hepatic removal of activated factor X by the perfused rabbit liver
- Am. J. Physiol., 1968, 214, 414

DIECKMANN W.J.
Blood chemisty and renal function in abruptio placentae
- Am. J. Obst. , 1936, 31, 734

DIECKMANN W.J.
The toxemias of pregnancy
- St. Louis - 1942 et 1951 - C.V. Mosby company

DOLD H. , OGATA S.
Weitere studien "uber" die wäszrigen organextraktgifte
- Z. Immun. Forsch., 1917, 13, 667

DOSNE A.M., JOSSO F., SOULIER F.P., LAVERGNE J.M., MALMEJAC J.
Injection d'extraits tissulaires et d'hémolysat antologue chez le chien. Effet sur les facteurs de l'hémostase.
- Nouv. Rev. Franc. Hémat., 1968, 8, 1-21

DOUGLAS R.G., BUCHMAN M.I., MAC DONALD F.A.
Premature separation of the normalles implanted placenta
- J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1955, 62, 710

DOUGLAS B.H., GROGAN J.B.
Effect of pregnancy and HTA on reticulo endothelial activity
- Am. J. Obst. Gyn., 1970, 107, 44

DUFF G.L., MORE R.H.
BILATERAL CORTICAL NECROSIS of the kidney
- Am. J. MEd. Sciences, 1941, 201, 428

DYER I., Mc CAUGHEY E.V.
Abruptio placentae a ten year survey
- Am. J. Obs. Gyn. 1959, 77, 1176

EDSON J.R., KRIVIT W., WHITE J.G., SHARP H.L.
CIV dans leucémie aigue à lymphoblaste traitée avec succès par l'Héparine
- JofPed, 1967, 71 , N°3, 342-350 (B)

EDSON J.R., BLAESE P.M., WHITE J.G., KRIVIT W.
Défibrination syndrome in infant
- Jof Ped. 1968, 72,N°3, 342-346

FENCKE A., LINDERM. LASCH H.G.,
COagulation intravasculaire et hémostase
- Acta Clin. Belg. 1966, 21, N°1 , 1-12

EPSTEIN M.D., BELLER F.K., DOUGLAS G.W.
Kidney tissue activator of fibrinolysis in relation to pregnancy
- Obs. and Gyn. 1968, 32, 494

ERICSSON
Eine neue blutersippe auf äland, erbliche von willebrandt-jürgensche krankheit
- Acta Genet. Med. Roma 1960

EVENSEN S.A. , HJORT P.F.
Pathogenesis of D.I.C.
XIII international congress of hematology - Munich 1970
Plenary sessious - Scientific contributions
p. 109-120 J.F. LEHMANNS verlag - München

FABIANI G.
Syndrome de C.I.V. disséminée
- C. Medical, 1966, 88, N°40, 5693

FARBIZEWSKI R., NIEWAROUSKI S., WOROWSKI K., LIPINSKI B.
Release of platelet factor 4 in vivo during intravascular coagulation and in thrombotic states
Thromb. Diath. Hemorr., 1968, 19, 578

FEENEY J.E.
Accidental hemorrhage
- Irish. J. Med. Sci. , 1955, 195-214

FITZGERALD T.B., JACKSON S.H.
Afibrinogenemia in obstetrics
- Lancet - 1956, 1, 412-414

FLETCHER A.P., ALKJAERSIG N., SHERRY S.
Pathogenesis of the coagulation defect developping during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states
I - The significance of fibrinogen proteolysis and circulating fibrinogen break down product
- J. Clin. Invest., 1962, 41, 896

FRANKLIN J.K.
Uterine influence upon intrarenal blood distribution.
- Lancet, 1952, 2, 1141

FRESH J.W., FERGUSON J.H., LEWIS J.H.
Blood clotting studies in parturient woman and the newborn
- Obs. Gyn. 1956, 7, 117-127

FRESH J.W., ADAMS H., MORGAN F.M.
Blood clotting studies during pregnancy and prothromnin and proconvertin levels in the newborn
- Obs. Gyn. 1959, 13, 37-40

FULTON L.D., PAGE E.W.
Nature of the refractory state folowing sublethal dose of human placental thromboplastin
- Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1948, 68, 594-596

GANS H. , SUBRAMANIAN V., TAN B.H.
Selective phagocytosis : a new concept in protein catabolism
- Science, 1968, 159, 107

GRIFFEL A.A., LOGAN W.P.D., BENJAMIN J.
The incidence of toxaemia
- J. Obs. Gyn. Brit. Emp. 1954, 61, 458

GERBER I.E.

Morphologic aspects of the local Schwartzman phenomenon

- Arch. Path. 1936 - 21, 331

GILLMAN T., NAIDOO S.S., HATHORN M.

Plasma fibrinogen activity in pregnancy

- Lancet, 1959, 2, 70

GIROLAMI A., CLIFTON E.E., AGOSTINO D.

Haemorragic syndrome in dogs induced by intravenous thrombin

- Thromb. Diath. Hemorr., 1966, 16, [illegible]

GOLDITCH I.M., BOYCE N.E. Jr.

Management of abruptio placentae

- J.A.M.A., 1970, 212, N°2, 288-293

GODAL H.C., ABILGAARD U.

The symptomatic effect of anticoagulant therapy in défibrination syndrome associated with demonstrable fibrin in plasma

- Acta Med. Scand. 1963, 174, 311

GODAL H.C., ABILGAARD U.

Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol

- Scand. J. Haemat., 1966, 3, 432

GOOD R.A., THOMAS L.

Studies on the generalized Schwartzman reaction

- J. Exp. Med., 1953, 97, 871

GOUAULT- HEILMANN M., VARET B.

Le syndrome de coagulation intravasculaire diffuse.

- Les livrets du Médecin, 1970, II, 6, 353-361

GRAEFF H. , MITCHELL P.S., BELLER F.K.

Fibrinolyticensym system of the kidney related to renal function

- Chemisfusion of endotoxin in rabbits

HALL D.L., BROOM J.S., BRUNSON J.G.
Effects of epinephrin tolerance on the Sschwartzmann phénomenon
- Am. J. Path. 1964, 44, 431

HAMMOND J.D.S., VEREL D.
Observations on the distribution and biological halflife of human fibrinogen
- Brit. J. Haemat. 1959, 5, 431

HARDAWAY R.M., Mc KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation. A cause of choc.
Am. Surg. 1959, 149, 462

HARDAWAY R.M.
Syndrome of disseminated intravascular coagulation
- 1966 - C. Thomas Edit.

HARDAWAY R.M.
Disseminated intravascular coagulation in shoc
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36 - 159 - 170

HARTMANN R.C., Mc GANITY W.J.
Fibrinogen deficiency in pregnancy : Report of an unusual case
- Obst. and Gyn. 1957 - 9, 466

HARTMANN R.C., CONLEY C.L., KREWANS J.R.
The effect of intravenous infusion of thromboplastin on heparin tolerance.
- J. Clin. Investig. 1951, 30, 948

HATTON R.L.
Coagulation defects in patients with abruptio placentae
- Am. J. Obs. Gyn. 1961 - 82, 177-181

- HEDNER U., ASTEDT B.
Communication au XIII international congress of haematology
- Munich 1970 - Abstracts - P. 245

HERMAN B., GUENOU J., WEYL-AUBER J.
Un cas grave d'anurie après hématome retroplacentaire.
- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obs. Fran. 1969, 21, 73-78

HIBBARD B.M.
The role of folic acid in pregnancy
- J. Obs. and Gyn. Brit. Com. 1964, 71, 529

HIBBARD B.M., JEFFCOATE T.M.A.
Abruptio placentae
- Obs. and Gyn. 1966, 27/2, 155-167

HILGARTNER M.W., SMITH C.H.
Plasma thromboplastin antecedent (XI) in the neonate
- J. Ped. 1965, 66, 747

HODGKINSON C.P., MARGULIS R.R., LUZADRE J.H.
Etiology and management of hypofibrinogenemia of pregnancy
- Jama - 1954, 1 , 557-561

HOWARD B.K., GOODSON J.H.
Experimental placentae abruptio
Obst. Gyn. 1953, 442-446, 2

HUTH K., SCHOENBORN W., KNORPP Kl.
Experimentelle verbrauchs koagulopathie nach intra venöser
aufuhr von fette und endotoxin
- Thromb. Diath. Hémorr. 1967, 17, 129

INGRAM G.I.C., PINNINGER J.L., VALLET L.
Survival in an afibrinogenaemia subject of fibrinogen prepared from "time expred" blood
- Lancet, 1960, I, I35-I37

INGRAM G.I.C., NORRIS P.R., TANNER E.I.
Acute coagulation disorders at parturition
- J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 1960, 67, 367-383

INGRAM D.I.C.
The bleeding complications of blood transfusions
- Transfusion , 1965, 5, 1

JAMAIN B. et coll (Paris)
Hémostase en milieu obstétrical. Dix années d'expérience. Données nouvelles sur le thromboplastinoformation
Sem. Hôp. 44, N°26, 1278-1284 (Avr. 68)

JAVERT C.T., MOORE R.A.
Prothrombin concentration in parturient women and their newborn infant
- Am. J. Obst. Gyn., 1940, 40, 1022-1025

JEFFCOATE TNA , SCOTT J.S.
Fibrination syndrome in pregnancy
- Lancet 1 - 313- 1959

JOSSO F. et Coll
Est-il aujourd'hui démontré que certaines fibrinogénies aigues traduisent des CIV massives ?
- Presse Méd. 1967 - 75, N°40, 1989-1992

JOSSO F., DOSNE A.M.
Les syndromes de défibrination expérimentaux
- Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1968, 8, N°1, 35-44

KAESER O.

Fibrinolyse dans certains cas de décollement prématuré du placenta
- Revue Hémato., 1952, 7, 55, 19

KAWANO T., MORIMOTO K., UEMURA Y.

Urokinase inhibitor in the placenta
- Nature (London), 1968, 217, 253

KELLOG F.S.

Am. J. Obs. Gyn., 1928, 15, 357

KELLOG F.S.

Clinics, 1945, 4, 585

KELLOG F.S.

Hemorragic tendencies in toxemia of pregnancy (pratical evaluation and management)
- Obs. and Gyn. Survey, 1948, 3, 746-757

KENNAN A.L., BELLE W.N.

Blood coagulation during normal pregnancy , labor and puerperium
- Am. J. Obs. Gyn. 1957, 73, 57-64

KERR M.G.

The mecanical effect of the gravid uterus in late pregnancy
- J. Obst. Gyn. Brit. Com. 1965, 72, 513

KLEINER G.J., MERSKEY C., JOHNSON A.J., MARKUS W.
Défibrination in normal and abnormal parturition
- Abstracts XII Congress international Society of Haematology - New York 1968, 1 vol. p. 208

KOPEC M., KOWALSKI E. , STACHURSKA J.
Studies of paracoagulation
- Thromb. Diath. Haemor. , 1960, 5, 285

KOPPEL J.L., OLWIN J.H.
Aspect physiologique de la CIV
- 1959, 4, N°5, 585-596 (B++)

KOWALSKI E., BUDZYNSKI A.Z., KOPEC M. LATALLO Z.S., LIPINSKI B,WEERZYNOWICZ
Circulating fibrinogen degradation products (FDP) in dog blood after intraveinous infusion of thrombin
- Thromb. Diath. Hemorr. 1965, 13, 12

KOWALSKI E.
Fibrinogen derivatives and their biologic activities
- Sem. Haemat. 1968 , 5, 45

LASCH H.G., KREDKE H.J., RODRIGUEZ-ERDMANN F., SESSNER H.H., SCHUTTERLE G.
Verbrauchs koagulopathien
- Folia Haemat. 1961, 6, 325

LASCH H.G., ROKA L., HEENE D.
The defibrination syndrome
- Thromb. Diath. Hemorr. 1966, Suppl. 20 - 97

LASCH H.G., HEENE D.L., HUTH K. SANDRITTER W.
Physiopathologie, manifestation clinique et traitement de la coagulopathie de consommation.
- Am. J. Cardiol., 1967, 20 N°3, 381-391

LASCH H. G.

Therapeutic aspects of disseminated intravascular coagulation
- Thromb. Diath. Haemorr., 1969, Suppl. 36, 277-293

LEE L.

Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzmann reaction
- J. Exp. Med. 1962 , 115, 1065

LEE L., PROSE P.H., COHEN M.H.

The role of the reticuloendothelial system in diffuse lowgrade intravascular clotting
- Thromb. Diath. Hemorr. Suppl. 1966, 20, 87

LEWIN J. et Coll.

Enquête statistique sur les résultats thérapeutiques obtenus à l'aide de fibrinogène humain injectable.
- Path. Biol. 1959, 7, 2469

LEWIS J.H., HOWE A.C., FERGUSON J.H.

Thrombin formation : II effects of lysin (fibrinolysin, plasmin) on prothrombin, ac. globulin and tissue thromboplastin.
- J. Clin. Invest. 1949, 28, 1507-1510

LEWIS J.H. et Coll.

Fibrinolytic fibrinogenopenia
- Am. J. Obst. Gyn. 1958, 75, 418-422

LEWIS J.H., FERGUSON E.E., SCHOENFELD D.C.

Studies concerning the turn-over of fibrinogen I^{131} in the dog
- J. Lab. et Clin. Med. 1961, 58, 247

LIPINSKI B., WEGREZYNOWICZ Z., BUDZINSI A.Z., KOPEC M., LATALLO Z.S., KOWALSKI E.

Soluble in clottable complexes formed in the presence of fibrinogen degradation products (FDP) during the fibrinogen-fibrin conversion and their potential significance in pathology

- Thromb. Diath. Hemorr. 1967, 17, 65

LITTLE J.R.

Purpura fulminaus treated successfully with anticoagulation

- J.A.M.A., 1959, 169, 36

LOELIGER A., KOLLER F.

Behaviour of factor VII and prothrombin in the late pregnancy and the newborn

- Acta Haemat. (Basel), 1952, 7, 157-161

LOVSET J., KNUTSEN K., JAKOBSEN A.

Treatment with anticoagulant of pregnant women with previous severe toxemia

- Acta Obst. Gyn. Scand. 1957, 36, 492

LOWENBERG R.I.

Un nouveau test clinique pour la C.I.V.

- Science , 1954, 119, N°310, 883

Mc KAY D.G., MERRILL S.J., WEINER A.E., HERTIG A.T., REID B.E.

The pathologic anatomy of eclampsia bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of Pregnancy , and its possible relation ship to the generalised Schwartzman phenomenon

- Am. J. Obs. and Gyn. 1953, 66, 507

Mc KAY D.G., WONG T.C., GATTON M.
Effect of Pregnancy on the disseminated thrombosis caused by bacterial endotoxin.
- Fed. Proc., 1960, 19, 246

Mc KAY D.G., BACALAO E.B., SEDLIS A.
Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy
- Am. J. Obs. Gyn., 1964, 90, 1315

Mc KAY D.G.,
Disseminated intravascular coagulation an intermediary mechanism of disease.
- Hoeber N. York, Evariston - London - 1964

Mc KAY D.G., MARGARETTEN W. ROTHENBERG J.
Blockade of the reticuloendothelial system induced by dietary lipids
- Lab. Invest , 1964, 13, 54

Mc KAY A.V.P., DAS P.C., MYERSCOUGH P.R., CASH J.D.
Fibrinolytic components of human uterine arterial an venous blood
- J. Clin. Path. 1967, 20, 227

Mc KAY D.G., MULLER-BERGHAUS G.
Implications therapeutiques de la coagulation I.V. disséminée
- Am. J. Cardiol. 1967, 20, N°3, 392-410

Mc KAY D.G., MULLER-BERGHAUS G., CRUSE V.
Activation of hageman factor by ellagic acid and the generalyzed Schwartzman reaction
- Am. J. Path. 1969, 54, 393

Mc KAY D.G.
Tissue damage in Disseminated intravascular coagulation - Mechanism of localization of thrombi in the microcirculation - Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 67-82

MAECK J., ZILLIACUS H.
Heparin in the treatment of toxemia of pregnancy
Am. J. Obs. Gyn. 1948, 55, 326

MAKI M., NAGAYAMA M., SASAKI K., YONEYA T.
- Tohoku J. Exp. Med., 1965, 86, 43

MARCHAL G., SAMAMA M.
Fibrinolyse et défibrination par C.I.V. : leur antagonisme leur association - A propos d'un cas accompagné d'un cancer prostatique.
- Coagulation , 1968, I, I, 31.

MARDER V.J., SHULMAN NR., CARROLL W.R.
Trans. ASS. Amer. Phycns., 1967, 80, 156

MARGARETTEN W., ZUNKER H.O., Mc KAY D.G.
Production of the generalized Schwaetzmann reaction in pregnant rat by intravenous infusion of thrombin.
- Lab Invest. 1964, 13, 552

MARGARETTEN W., Mc KAY D.G.
The role of the platelets and leukocytes in D.I.C. caused by endotoxin.
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 151, 158

MARGULIS R.R., LUZADRE J.H., HODGKINSON C.P.
Fibrinolysis in labor and delivery
- Obs. Gyn. 1954, 3, 487-490

MASURE R., SCHOCKAERT J.A.
Syndromes aigus consécutifs à une consommation accrue de FBG en obstétrique.
- Gynaecologia, 1954, 138, 75

MENGERT W.F., GOODSON J.H., CAMPBELL, HAYNES D.M.
Observation on the pathogenesis of premature separation of the normally implanted placenta.
-Am. J. Obs. Gyn. 1953, 66, 1104-1112

MENON M.K.K., SENGUPTA M., RAMASWAMY N.
Accidental haemorrhage and folic acid deficiency
- J. Obs. Gyn. Brit. Comwth. 1966, 73, 49

MENON I.S.
Fibrinolytic activity in pregnancy
- Brit. Med. J., 1970, 2, 239

MERGER R., CHADEYRON P.A., MENKES P.
Traitement des apoplexies utéro-placentaires.
- Gyn. Obs. 1962, 61, N°2, 153-171

MERSKEY C., KLEINER G.J., JOHNSON AJ.
Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum. Relation to diagnosis and treatment
Blood, 1966, 28, 1.

MERSKEY J.C., JOHNSON A.J., KLEINER G.J., WOHL H.
The défibrination syndrome clinical features and laboratory diagnosis
- Brit. J. Haemat. 1967, 13, N°4 , 528-549

MERSKEY C.
The quantitation of fibrinogen splits products
- Thromb. Diath. Haemorr., 1969, Suppl. 36 195-196

MOLONEY W.C., EGAN W.J., GORMAN A.J.
Acquired afibrinogenemia in pregnancy
- New Eng. J. Med. 1949, 240 , 596-598

MORIAU M., MASURE R.
Diagnostic et traitement du processus de coagulation intra-vasculaire
- Nouv. Rev. Franç. D'Hémat., 1968, 8, 19

MOR A., YANG W., SCHARZ A., JONES W.C.
Platelets counts in pregnancy and labor
- Obs. Gyn. 1960, 16, 338-343

MORIN P.
Les hémorragies obstétricales
- Rev. du Prat., 1966, XVI , 20, 2679-2688

MOSCHOWITZ E.
An acute febrile pleidnomic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaires
- Arch. Int. Med. , 1925, 36, 89

MULDOON M. J.
The use of central venous pressure monitoring in abruptio placentae
- J. Obst. Gyn. Brit. Comwth. 1966 , 76/3, 225

MULLER BERGHAUS G., Mc KAY D.G.

Prevention of the generalised Schwartzmann reaction in pregnant rats by adrenergic blocking agents
- Lab. Invest. 1967, 17, 276

MULLER BERGHAUS G.

Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation
- Thromb. Diath. Hem. Suppl. N° 36, 17ème Aunnal symposium on blood - Détroit 1969 - F.K. SCHATTAUER Stuttgart.

NAEYE R.L.W

Thrombotic state after a haemorragic diathesis. A possible complication of therapy with EACA.
- Blood 1962, 19, 694

NAHAS L., DENSON K.W.E., MC FARLAINE R.G.

A study of the coagulant action of eight snake venoms.
- Thromb. Diath. Hemorr., 1964, 12, 335

NEME B.

Phsyiopathologic fondamentals of precocious ovular extraction
- Intern. Surg. 1969, 52, 474- 480

NIELSEN N.C.

Coagulation and fibrinolysis in mothers and their new born infant following premature separation of the placenta
- Acta Obs. Gyn. Scand. 1970, 49/I 77-83

NIEWAROWSKI S.

New tests for diagnosis of consumption coagulopathy
- In MAMMEN-ANDERSON BARNHART - Disseminated intravascular coagulation
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 277

NILEHN J., NILSSON I.M.
Démonstration of fibrinolytic splits products in human serum
- Scand. J. Haemat. 1964 , I, 313

NILSEN P.A.
The mecanism of the hypofibrinogenaemia in premature separation of the normally implanted placenta
- Acta Obst. Gyn. Scand. 1963, XLII, Supplément 2, 9-96

NILSSON I.M., OLOW B.
Fibrinolysis induced by streptokinase in man
- Act. Chir. Scand. 1962, 123, 247

NILSSON et Coll.
EACA as a therapeutic ajent based on 5 year's clin. exper.
- Acta Med. Scand. Suppl. 448 1966

NILSSON I.M., KULLANDER S.
Act. Obst. Gyn. Scand. 1967, 46, 273

NORDSTROM S.ØLSSON P., BLOMBACK M.
Thromboplastin induced hypercoagulability and its prevention
- Nature (London) 1965, 206, 632

NORRIS R.F., RUSH A.
A comparison of the prothrombin levels of maternal and cord blood at delivery.
- S.G.O., 1940, 70, 1006-1010

NOSSEL H.L., LANZ KOWSKY P., LEVY S., MISBAHAN R.S., HANSEN J.D.L.
A study of coagulation factors levels in women during labor and in their newborn infant
- Thromb. Diath. Haem. 1966, 16, 185

NUSSENZWEIG V., SELIGMANN M., PELMONT J., GRABER P.
Les produits de dégradation du fibrinogène humain par la plasmine
- Ann. Inst. Pasteur. 1961, 100, 490

OBATA I.
On the nature of eclampsia
- J. Immunol. 1919, 4, 111

O'DRISCOLL K., Mc CARTHY J.R.
Abruptio placentae and central veinous pressure
- J. Obs. Gyn. Brit. Cmwth., 1966, 73/6, 923

PAGE E.W., FULTON L.D., GLENDENING
The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae
- Am. J. Obst. Gyn. 1951, 61,1116,1122

PALLIEZ R., DELECOUR J.C., MONNIER J.C., BEGUERI F., VAN KEMMEL P.
DPPNI au cours du Ier trimestre de la gestation
- Revue Fran. Gyn. Obst. 1966, 61, 851-860

PALMERIO C.S., MING C., FRANK E., FINE J.
The role of sympathic nervous system in the generalized Schwartzmann reaction
- J. Exp. Med. 1962, 115, 609

PECHET L.
Elevated factors VII and X in pregnancy, a "hyper coagulable" state
- J. Clin. Invest. 1960, 39, 1015

PECHET L. (Boston)
Fibrinolysis
- New Engl. J. Med. 1965, 273, 966

PECHET L., ALEXANDER B.
Increased clotting factors in pregnancy
- New. Engl. J. Med. 1961, 265, 1093

PHILIPPS L.L.
Etiology of afibrinogenemia fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena
- Ann. N. York Acad. Sci. 1959, 75, 676-684

PHILIPPS L.L. et Coll (New York)
"Changes in the fibrinolytic enzyme system following intravascular coagulation induced by thrombin and endotoxin"
- Am.J. Obst. Gynec. 100, N° 3, 319-326 (Février 68)

PHILIPPS L.L.
The role of the fibrinolytic enzyme system in obstetrical afibrinogenemia
- Am. J. Obst. Gyn. 1957, 73, 43-56

PHILIPPS L.L., SKODELIS V. TAYLOR H.C.
Haemorrhage due to fibrinolysis in abruptio placentae
- Am. J. Obst. Gyn. 1962, 84, 1447

PLASS E.D., MATTHEW C.W.
Plasma protein fractions in pregnancy , labor and puerperium
- Am. J. Obst. Gyn. 1926, 12, 346-358

PIGEAUD H. (Lyon)
Hémorragies obstétricales par incoagubilité sanguine. Les possibilités d'une thérapeutique prophylactique
- Rev. F. Gyn. Obst. 1970, 65, (1/2), 3-10

PONTONNIER A. , PONTONNIER G., SUC J.M.
Les hypertensions artérielles gravidiques spécifiques ou dysgravidiques
- in Progrès en obstétrique" - 1 vol. Flammarion éditeur 1970 - P. 379

PORTES L.

Contribution à l'étude de l'apoplexie utéro-placentaire
- Thèse - Paris - 1922.

PRESTON A.E.

The plasma concentration of factor VIII in the normal population.
1 : mothers and babies at birth.
- Brit. J. Haemat. 1964, 10, 110

PRITCHARD J.A.

Abruptio placentae and hypofibrinogenemia
- Am. J. Obst. Gyn. 1958, 76, 347-362

PRITCHARD J.A., WRIGHT L.R.

Pathogenesis of hypofibrinogenemia in placental abruption
- New. Angl. J. Med. 1959, 261, 218-222

PRITCHARD J.A.

Chronic hypofibrinogenemia and frequent placentae abruptio .
Report of a case
- Obst. Gyn. 1961 - 18, 146 (HypoFBG avec prédisposition à l'HRP)

PRITCHARD J.A. , BREKKEN A.L.

Clinical and laboratories studies in severe abruptio placentae
- Am. J. Obs. Gyn. 1967, 97, 681

PRITCHARD J.A.

Genesis of severe placental abruption
- Am. J. Obst. Gyn. 1970, 108, 22

RABY C. (Paris)

Une coagulation intravasculaire disséminées (C.I.V.) à l'origine des syndromes hémorragiques des états de souffrance du post-partum et du post-abortum.
- Gyn. Obst. 68, 3, 481-496

RAPAPORT S.I., HJORT P.F., PATCH M.J., JEREMIC M.
Consumption of serum factors and prothrombin during intra vascular clotting in rabbits
- Scand. J. Haemat. 1966, 3, 59

RATNOFF D.
Hemorragic states during pregnancy
- New. Eng. J. Med. 1952, 247, 970

RATNOFF O.D., COLEY C.L.
Studies of afibrinogenemia II : the defibrinating effect on dog blood of intravenous injection of thromboplastic material
- Bull. John Hopkins Hospital, 1951, 88, 414-424

RATNOFF D., WOSHNER W.J.
Cotting defect in amniotic fluid embolism
New. Eng. J. Med. 1952, 247, 970-973

RATNOFF O.D., COLOPY J.E., PRITCHARD J.A.
The blood clotting mechanism during normal parturition
J Of Lab. and Clin. Med. 1954, 44, 408

RATNOFF O.D., HOLLAND Th. R.
Coagulation components in normal and abnormal pregnancies
- Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959, 75, 626-633

REID D.E., WEINER A.E., ROBY C.C.
Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism
- Am. J. Obst. Gyn. 1953, 66, 465

REID H.A., CHAN K.E.
The paradox in therapeutic defibrination
Lancet. I, 485, 1968

RIDDLE J.M., BARNHART M.I.
Eosinophil mobilization during disseminated intravascular coagulation
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 99-124

ROSKOWSKI I., NIEWAROWSKA M. and all
Fibrinogen derived coagulation inhibitors in obstetric cases of acute fibrinolysis
- Thromb. Diath. Haemorr., 1965, XIII, 25-34

SABA T.M., DILUZIO N.R.
Surgical stress and reticuloendothelial function
- Surgery, 1969, 65, 802

SAKURAI K.
Studies on toxicity of human placenta upon rabbits and its accelerating influence upon coagulation of blood, and its chemical nature
- Sei. i - Kwai Med. J., 1929, 48, 52

SALMON J., LAMBERT P.H., HIERNAUX M.
C.I.V. et phénomènes anaphylactiques
- Nouvelle rev. Franç. Hémat., 1968, N°8, N°1, 76-83

SANARELLI G.
Les allergies hémorragiques en pathologie humaine et expérimentale
- Schweiz. Med. Wschr. 1935, 16, 904

SCHMORL G.
Pathologische anatomische unter suchungen über puerperal Eklampsie
- Vogel - Leipzig, 1893

SCHMORL G.
Zur lehre von der Eklampsie
- Arch. Gynäk. 1902, 65, 504

SCHNEIDER C.L.

a) The inactivation of placental toxin by human serum
- Am. J. Physiol. 1946, 146, 140

b) Placental toxin : in activation and tolerance during pregnancy
- Am. J. Physiol. 1946, 147, 255

SCHNEIDER C.L.

The active principe of placental toxin : thromboplastin ; its inactivator in blood : antithromboplastin
- Am. J. Physiol. 1947, 149, 123-129

SCHNEIDER C.L.

Complications of late pregnancy in rabbits induced by experimental placental trauma.
- SGO, 1950, 90, 613

SCHNEIDER C.L.

Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during abruption placentae
- Surg. Gyn. Obst. 1951; 92, 27-34

SCHNEIDER C.L.

Etiology of fibrinopenia : fibrination, defibrination
- An. N.York Acad. Sci., 1958, 125, 634-645

SCHNEIDER C.L., MEYERS N.L., CHAPLICK [illegible], ENGSTROM [illegible]

Transient pulmonary arteriolar constriction, then increased perfusion following serotonin and following [illegible]
- Bibl. Anat. (Basel) 1967, 9, 66

SCOTT J.M., PATERSON Norre, [illegible] H.

Defibrination syndrome in [illegible]
- J. Obst. Gyn. Brit. Comwth. [illegible], 75, [illegible]

SEEGERS W.H., LANDABURU R.H., JOHNSON J.F.
Thrombin E as a fibrinolytic enzyme
- Science 1960, 131, 726

SEEGERS W.H., Mc COY L., MARCINIAK E., MURAND C.
Theory of blood coagulation application in disseminated intravascular coagulation in MAHLEN-ANDERSON - BARNHARDT
Disseminated intra vascular coagulation
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 239

SHAINOFF J.R., PAGE I.
Cofibrin and fibrin intermediates as indicators of thrombin activity in vitro
- Cir. Res. 1960, 8, 1013

SHAINOFF J.R., PAGE I.
Significance of cryoprofibrin in fibrinogen - fibrin conversion
-J. Exp. Med. 1962, 116; 687

SHAPER A.G., Mc INTOSH D.M., EVANS C.M., KYOBE J.
Fibrinolysis and plasminogen levels in pregnancy and the puerperium
- Lancet 1965, 2, 706

SHAPER A.G., Mc INTOSH D.M., KYOBE J.
Fibrinolytic activity in pregnancy, during parturition, and in the puerperium
- Lancet , 1966, 2, 874

SHAPIRO S.S., McKAY D.G.
The prevention of generaliszed Schwartzmann reaction with sodium warfarin.
- J. Exp. Med. 1958, 107, 377

SHARP A.A., HOWIE B., BIGGS R., METHUEN D.T.
Defibrination syndrome in pregnancy. Value of various diagnostic tests.
- Lancet 1958, 2, 1309

SHARP A.A.

- Brit. Med. Bull. 1964, 20, 240

SKJODT P.

1 - Activation of thromboplastin in a case of abruptio placentae with hypofibrinogenemia

2- Clot promoting components in circulating blood in a case of abruptio placentae with afibrinogenemia

- Acta. Obs. Gyn. Scand. 1967, 46, N°1, 19-58

SMITH R.T., VON KORFF R.W.

A heparin precipitable fraction of human plasma. Isolation and characterization of the fraction

J. Clin. Invest. 1957, 36, 596

SMITH K., FIELDS H.

The supine hypotensive syndrome ; a factor in the etiology of abruptio placentae

- Obs. Gyn. 1958, 12, 369

SMITH O.W., SMITH G.V.S.

Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1945, 58, 116

SOULIER J.P.

Les états de défibrination

- Nouv. Revue Franc. d'Hémat. 1968, 8 N°1, 73-75

SOULIER J.P.

Données statistiques obtenues par injection de fibrinogène dans les défibrinations obstétricales.

- Nouv. Rev. Franc. d'Hémato. 1968, 8, 1, 111-119

SOULIER J.P., ALAGILLE D., LARRIEU M.J.

Modifications "in vivo" des facteurs de coagulation dans les fibrinolyses

- Sem. des Hôp. Paris, 1956, 32, 359-366

SPAET T.H., HOROWITZ H.I., ZUCKER-FRANKLIN D., CINTRON J., BIEZENSKI J.J.
Reticulo endothelial clearance of blood thromboplastin by rats
- Blood, 1961, 17, 196

STEFANINI M. TURPINI A.
Fibrinogenopenic accident of pregnancy and delivery : a syndrome with multiple etiological mechanism
- Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959, 75, 601-625

STEICHELE D.F.
Consumption coagulopathy in obstetricas and gynecology
- Thromb. Diath. Hemorr. Suppl. N° 36, 17ème Annual Symposium on blood - Détroit 1969.

STEINER P.E., LUSBAUGH C.C.
Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetrics shock and un expected death in obstetrics
- J.A.M.A., 1941, 117, 1245

STIEHM E.R., CLATANOFF D.V.
Split products of fibrin in the serum of newborns
- Pediatrics , 1969, 43, 770

STIEHM E.R., KENNAN A.L., SCHIEBLE D.T.
Split products of fibrin in maternal serum in the perinatal Period
- Am. J. Obst. Gyn. 1970, 108, 941

STONE M.L., LUBY A.L., FELDMAN R. , GORDON E., COOPERMAN J.M.
Folic acid metabolism in pregnancy
- Am. J. Obst. Gyn. 1967, 99, 638

STONE S.R., WHALLEY P.J., PRITCHARD J.A.
Inferior veina cava and ovarian vein ligation during late pregnancy
- Obs. Gyn. 1968 - 32, 267

STORM O.

Prevention of thromboplastin induced thrombosis in rabbits by means of plasmin
- Thromb. Diath. Haemorr. 1959, 3, 20

STORMORKEN H.

Reactivity of stored plasma to thrombine , with reference to the fibrinogen conversion accelerator and heparinoïd activity
- Brit. J. Haemat. 1957, 3, 299

STOUFFER J.G., ASHWORTH C.T.

Hypofibrinogenenmia and the placenta
- Am. J. Obst. Gyn. 1958, 75, 407-417

STRAULI P.

Intravascular clotting and cancer localisation
In diffuse intravascular clotting
- Thromb. Diath. Haem. 1966, Suppl. 20, 147

STREIF R.R., LITTLE A.B.

Folic acid deficiency in pregnancy
- New. Engl. J. Med. 1967, 276, 776

STREIFF F., LARCAN A. , PETERS A.

Le syndrome de CIVD - Coagulopathie de consommation, syndrome de défibrination.
Presse Médicale - 1967, 75, N° 38, 1885-1888

STREIFF F., PETERS A., ALEXANDRE P.

Difficulté du diagnostic biologique du syndrome de CIV disseminé. A propos de 3 observations
- Nouvelle Revue Franç. Hémat. 1968, 8, N° 1, 104-110

SUREAU C., CANNON M.

La fibrinolyse en obstétrique et en gynécologie
- Revue des Sciences Med. 1964, 156, 43-52

TAGNON H.

The nature of the mecanism of shock produced by the injection of trypsin and thrombin

- J. Clin. Invest. 1945, 24, 1.

TALBERT L.M., LANGDELL R.D.

Normal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy

- Am. J. Obst. Gyn. 1964, 90, 44

THOMAS L.

Studies on the intravascular thromboplastic effect of tissue suspension in mice

- Bull. Johns Hopkins Hosp. 1947, 1, 26

THOMAS L. GOOD R.A.

Studies on the generalized Schwartzmann reaction

- J. Exp. Med. 1952, 96, 605

THODARSON P.

Hyperprothrombinemia during pregnancy

- Nature, 1940, 145, [illegible]

THOULON J.M.

Diagnostic et traitement du DPPHI

- Cahiers médicaux lyonnais, [illegible], [illegible], 2887-2900

TIDEMAN S.W.

Proceeding of a Symposium on coagulation disorders in obstetrics

- Intern. Coupen Series N° 123

- Excepta Medica series, 1966, London

TISH KOFF GH.

Proteolytic digestion of purified bovine prothrombin : formation of active fragments

- Thromb. Diath. HAemorr. 1964, 10, 390

TRIANTAPHYLLOPOULOS D.C., MUIRHEAD C.R., TRIANTAPHYLLOPOULOS E.
Properties of Thrombin an fibrinolysin lysed fibrin
In MAMMEN-ANDERSON-BARNHARDT - Disseminated intravascular coagulation
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 269

TULLER M.A.
Amniotic fluid embolism and disseminated fibrin embolism
- Am. J. Obs. Gyn. 1957, 73, 273

TURPINI R., STEFANINI M.
The nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorragic shock.
- J. Clin. Invest. 1959, 38, 53

TURUNEN A., KINNUNEN O.
On the treatment of nephrogestosis with heparin and dicoumarin. Preliminary report
- Duodecim, 1947, 63, 735-743

USZYNSKI M., USZYNSKA-FOLEJEWSKA R.
The plasminogen activator content of the myometrium in non pregnant, pregnant and parturient women
- Amer. J. Obst. Gyn. 1967, 98, 825

DE VALERA E.
Abruptio placentae
Am. J. Obs. Gyn. 1968, 100, 599-606

VARA P., KOTSALO K.
Ueber die Schwangkungen des fibrinogen gehalts während der geburt bei gesunden und toxämischen frauen
- Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 1958, 47, 287-295

VERGOZ
Fibrinolyses
- Revue du Praticien, 1962, XII, 15, 1705-1716

VERSTRAETE M., VERMYLEN C., MERMYLEN J., VENDENBROUCKE J.
"Excessive consumption of blood components as cause of haemorragic diathesis"
- Am. J. Med. 1965, 38, 899-908

VERSTRAETE M.
Diagnostic et traitement de la CIVD
- Sem. des Hôp. Paris, 1968, 44, 636

VERSTRAETE et Coll.
Heparin traitment of bleeding
- Lancet 1963, 1, 446

VREKEN J., VAN DER MEER J.
The natural course of the haemostatic defect in patients with abruptio placentae
- Nederl. Tijds. V. Verlosk. Gyn. 1968, 68, 445-457

WALSH R.T., BARNHART M.I.
Clearance of coagulation and fibrinolysis products by the reticulo-endothelial system
- Thromb. Diath. Haemorr. 1969, Suppl. 36, 83-88

WARDLE E.H., MENON I.S.
Fibrinolysis in preeclamptic toxaemia of pregnancy
- Brit. Med. J. 1969, 2, 625

WANSCH P.S.
Pregnancy and idiopathic thrombocytogenic purpura
- J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 1959, 66, 1[illegible]

WEIER L.L., ABRAMS O.R., KAPLAN F.
Intravascular clotting complication of pregnancy
- Am. J. Obs. Gyn. 1952, 64, 1037

WEINER A.E., REID D.E., ROBY C.C., DIAMOND L.K.
- Coagulation defects with intrauterine death from Rh isosensitization
- Am. J. Obst. Gyn. 1950, 60, 1015

WEINER A.E., REID D.E., ROBY C.C.
Coagulation defects anonciated with premature separation of the normaly implanted placentae
- Am. J. Obst. Gyn. 1950, 60, 379-386

WESSLER S., WARD K., HO C.
Studies in intravascular coagulation : III : The pathogenesis of serum induced venous thrombosis
- J. Clin. Invest. 1955, 34, 647-651

WESSLER S.
Thrombosis in the presence of vascular stasis
- Am. J. Med., 1962, 33, 648

WOLDER W.M., KANTOR F.S.
Reticulo endothelial function in pregnancy
Yale J. Biol. Med. 1966, 38, 315

WHALLEY P.J., SCOTT D.E., PRITCHARD J.A.
Maternal folate deficiency and pregnancy wastage.
1 - Placental abruption
Am. J. Obs. Gyn. 1969, 105, 670

WILLIAMS J. M.
Premature separation of the normally implanted placenta
- BJO, 1964, 71, 541-554

WILLOUGHBY D.A.N.
Obstetric hypofibrinogenemia
- J. Obst. Gyn. Brit. Comwth., 1966, 73, 940

WILSON P.

Uteroplacental apoplexy (haemorragic infarction of the uterus) in accidental haemorrage
- Surg. Gyn. Obst. 1922, 34, 57-78

WILSON P.A., Mc NICOL GP., DOUGLAS A.J.

Effect of fibrinogen degradation products on platelet aggregation
- J. Clin. Path. 1968, 21, [illegible]

WINTERNITZ M.C., MYLON E., KATZENSTEIN R.

Studies on the relation of the kidney to cardiovascular disease
- Yale J. Biol. Med. 1941, 13, 595

WOOLRIDGE L.C.

Ueber intravasculäre gerinnungen
- Arch. Anat. Physiol. 1886, 397-399

WONG T.C.

A study of the generalized Schwartzmann reaction in pregnant rats induced by bacterial endotoxin
- Amer. J. Obst. Gyn., 1962, 84, 786-797

WOODFIELD D.G., COLE S.K., ALLAN A.G.E., CASH J.D.

Serum fibrin degradation products through out normal Pregnancy
- Brit. Med. J. 1968, 4, 665

YGGE J.

Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the puerperium
- Am. J. Obst. Gyn. 1969, 104, 2

ZILLIACUS H.

Fibrinolysis in obstetrical coagulopathy
- Thromb. Diath. Hem. (Stutt.) 1961, 5, 21

VU LE DOYEN

VU LE PRESIDENT

VU LE RECTEUR